Endpunkt	Statistische Analysemethoden
Altersgruppe 16 bis 25 Jahre)	2-seitige 95 %-Konfidenzintervalle werden einen Monat nach Dosis 2 zur Beurteilung der Nichtunterlegenheit bereitgestellt. Der GMR und sein zweiseitiger 95 %-KI werden durch die Berechnung der Unterschiede in Mittelwerten und KIs auf der natürlichen Logarithmus-Skala der Titer basierend auf der Student-t-Verteilung und anschließender Potenzierung der Ergebnisse abgeleitet. Der Mittelwertunterschied auf der natürlichen Logarithmusskala beträgt 12 bis 15 Jahre minus 16 bis 25 Jahre. Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 95 %-KI für den GMR größer als 0,67 ist. Diese Analyse basiert auf Populationen mit auswertbarer Immunogenität der Dosis 2. Bei Bedarf kann eine zusätzliche Analyse basierend auf der gesamten verfügbaren Immunogenitätspopulation der Dosis 2 durchgeführt werden. Die Teilnehmer werden nach der Impfstoffgruppe zusammengefasst, zu der sie randomisiert wurden. Fehlende serologische Daten werden nicht unterstellt.
Explorativ Immunogenität	**Geometrische mittlere Titer/Konzentrationen (GMTs/GMCs) der neutralisierenden SARS-CoV-2-Titer, der S1-bindende IgG-Spiegel und der RBD-bindende IgG-Spiegel** Für neutralisierende SARS-CoV-2-Titer, S1-bindende IgG-Spiegel und RBD-bindende IgG-Spiegel werden GMTs/GMCs und zweiseitige 95 %-KIs für jedes Prüfpräparat innerhalb jeder Gruppe vor der Impfung und bei jeder der folgenden Impfungen bereitgestellt Zeitpunkte in Phase 2/3: • 1, 6, 12 und 24 Monate nach Abschluss der Impfung bei Teilnehmern mit und ohne serologischen oder virologischen Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vor der Impfung Geometrische Mittel werden als Mittelwert der Testergebnisse berechnet, nachdem die Logarithmustransformation durchgeführt und der Mittelwert dann potenziert wurde, um die Ergebnisse auf der ursprünglichen Skala auszudrücken. Zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle werden erhalten, indem natürliche logarithmische Transformationen der Konzentrationen/Titer durchgeführt, das 95 %-Konfidenzintervall unter Bezugnahme auf die t-Verteilung berechnet und anschließend die Konfidenzgrenzen potenziert werden. **GMFRs von SARS-CoV-2-Neutralisierungstitern, S1-bindendem IgG-Spiegel und RBD-bindendem IgG-Spiegel** Für neutralisierende SARS-CoV-2-Titer, S1-bindende IgG-Spiegel und RBD-bindende IgG-Spiegel werden die GMFRs und zweiseitigen 95 %-KIs für jedes Prüfpräparat innerhalb jeder Gruppe zu jedem der folgenden Zeitpunkte in Phase bereitgestellt 2/3:

Endpunkt	Statistische Analysemethoden
	• 1, 6, 12 und 24 Monate nach Abschluss der Impfung bei Teilnehmern mit und ohne serologischen oder virologischen Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vor der Impfung GMFRs sind auf Teilnehmer mit nicht fehlenden Werten vor der ersten Dosis und zum Zeitpunkt nach der Impfung beschränkt. Der GMFR wird als Mittelwert der Differenz logarithmisch transformierter Testergebnisse (späterer Zeitpunkt – früherer Zeitpunkt) und Potenzierung des Mittelwerts berechnet. Die zugehörigen zweiseitigen KIs werden durch Berechnung der KIs unter Verwendung der Student-t-Verteilung für die mittlere Differenz der logarithmisch transformierten Testergebnisse und Potenzierung der Konfidenzgrenzen erhalten. **Prozentsatz der Teilnehmer mit Antikörperspiegeln≥vordefinierte Schwellenwerte für serologische SARS-CoV-2-Parameter** Für SARS-CoV-2-Neutralisierungstiter, S1-bindende IgG-Spiegel und/oder RBD-bindende IgG-Spiegel, N-bindende Antikörper und SARS-CoV-2-Nachweis durch NAAT, Prozentsätze (und zweiseitige 95 %-KIs) der Teilnehmer mit Antikörperspiegeln ≥ vordefinierter Schwellenwerte werden für jedes Prüfpräparat innerhalb jeder Gruppe zu Studienbeginn und zu jedem der folgenden Zeitpunkte in Phase 2/3 bereitgestellt: • 1, 6, 12 und 24 Monate nach Abschluss der Impfung bei Teilnehmern mit und ohne serologischen oder virologischen Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vor der Impfung Zur Berechnung der CIs wird die Clopper-Pearson-Methode verwendet. **Prozentsatz der Teilnehmer mit einer Immunantwort (nicht S) auf SARS-CoV-2 für N-bindende Antikörper zu den Zeitpunkten, zu denen Daten verfügbar sind** Zur Berechnung der CIs wird die Clopper-Pearson-Methode verwendet. Für alle Immunogenitätsendpunkte basiert die Analyse auf den auswertbaren Immunogenitätspopulationen von Dosis 1 und Dosis 2. Eine zusätzliche Analyse wird auf der Grundlage aller verfügbaren Immunogenitätspopulationen durchgeführt, wenn zwischen den vollständig verfügbaren Immunogenitätspopulationen und den auswertbaren Immunogenitätspopulationen ein ausreichend großer Unterschied in der Probengröße besteht. Die Teilnehmer werden nach der Impfstoffgruppe zusammengefasst, zu der sie randomisiert wurden. Fehlende serologische Daten werden nicht unterstellt.

Endpunkt	Statistische Analysemethoden
	RCDCs für Immunogenitätsergebnisse Es werden empirische RCDCs für SARS-CoV-2-Neutralisierungstiter, den S1-bindenden IgG-Spiegel und den RBD-bindenden IgG-Spiegel nach Dosis 1 und nach Dosis 2 bereitgestellt.

9.4.2. Wirksamkeitsanalysen

Die auswertbare Wirksamkeitspopulation ist die primäre Analysepopulation für alle Wirksamkeitsanalysen. Zusätzliche Analysen basierend auf der gesamten verfügbaren Wirksamkeitspopulation werden durchgeführt.

Endpunkt	Statistische Analysemethoden
Primäre Wirksamkeit	**Verhältnis der bestätigten COVID-19-Erkrankung ab 7 Tagen nach der zweiten Dosis pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion (vor 7 Tagen nach Erhalt der zweiten Dosis) für die aktive Impfstoffgruppe zur Placebogruppe** VE wird mit 100 × (1 – IRR) geschätzt, wobei IRR das berechnete Verhältnis der bestätigten COVID-19-Erkrankung pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung in der aktiven Impfstoffgruppe zur entsprechenden Krankheitsrate in der Placebogruppe ab 7 Tagen ist nach der zweiten Dosis. VE wird mithilfe eines Beta-Binomialmodells analysiert. Nachdem das oben genannte Ziel erreicht ist, wird der zweite primäre Endpunkt wie folgt bewertet. **Verhältnis der bestätigten COVID-19-Erkrankung ab 7 Tagen nach der zweiten Dosis pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung bei Teilnehmern mit und ohne Anzeichen einer Infektion (vor 7 Tagen nach Erhalt der zweiten Dosis) für die aktive Impfstoffgruppe zur Placebo-Gruppe** VE wird mit 100 × (1 – IRR) geschätzt, wobei IRR das berechnete Verhältnis der bestätigten COVID-19-Erkrankung pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung in der aktiven Impfstoffgruppe zur entsprechenden Krankheitsrate in der Placebogruppe ab 7 Tagen ist nach der zweiten Dosis. VE wird mithilfe eines Beta-Binomialmodells analysiert. Die Wirksamkeitsanalyse für die erste primäre objektive Bewertung basiert auf den Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung und wird in die auswertbare Wirksamkeitspopulation und in die Gesamtwirksamkeitspopulation einbezogen.

Endpunkt	Statistische Analysemethoden
	Die Wirksamkeitsanalyse für die zweite primäre Zielbewertung basiert auf allen Teilnehmern, die in der auswertbaren Wirksamkeitspopulation und in der gesamten verfügbaren Wirksamkeitspopulation enthalten sind. Für die primäre Endpunktanalyse werden fehlende Wirksamkeitsdaten nicht unterstellt. Eine Sensitivitätsanalyse wird durchgeführt, indem fehlende Werte unter der Annahme von MAR imputiert werden. Ein fehlender Wirksamkeitsendpunkt kann basierend auf der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit unter Verwendung der vollständig bedingten Spezifikationsmethode unterstellt werden. Andere Imputationsmethoden ohne die MAR-Annahme können untersucht werden. Die Details werden im SAP bereitgestellt.
Sekundär	**Erstens: Verhältnis der bestätigten COVID-19-Erkrankung ab 14 Tagen nach der zweiten Dosis pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion (vor 14 Tagen nach Erhalt der zweiten Dosis) für die aktive Impfstoffgruppe zur Placebo-Gruppe** **Zweitens: Verhältnis der bestätigten COVID-19-Erkrankung ab 14 Tagen nach der zweiten Dosis pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung bei Teilnehmern mit und ohne Anzeichen einer Infektion (vor 14 Tagen nach Erhalt der zweiten Dosis) für die Gruppe mit aktivem Impfstoff zur Placebogruppe** **Drittens und viertens: Verhältnisse bestätigter schwerer COVID-19-Erkrankungen ab 7 Tagen und ab 14 Tagen nach der zweiten Dosis pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion (vor 7 Tagen oder 14 Tagen nach Erhalt der zweite Dosis) von der aktiven Impfstoffgruppe zur Placebogruppe** **Fünftens und sechstens: Verhältnisse bestätigter schwerer COVID-19-Erkrankungen ab 7 Tagen und ab 14 Tagen nach der zweiten Dosis pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung bei Teilnehmern mit und ohne Anzeichen einer Infektion (vor 7 Tagen oder 14 Tagen nach Erhalt). der zweiten Dosis) von der aktiven Impfstoffgruppe zur Placebogruppe** Diese sekundären Wirksamkeitsziele werden der Reihe nach in der oben angegebenen Reihenfolge bewertet, nachdem die primären Ziele erreicht wurden. Die Analyse basiert auf der auswertbaren Wirksamkeitspopulation und der gesamten verfügbaren Wirksamkeitspopulation. Die für die primären Wirksamkeitsendpunkte verwendete Analysemethodik wird für die Analyse der oben genannten sekundären Wirksamkeitsendpunkte angewendet. Die folgenden sekundären Wirksamkeitsendpunkte werden deskriptiv mit 95 %-KI bewertet.

Endpunkt	Statistische Analysemethoden
	Verhältnisse bestätigter COVID-19-Erkrankungen (gemäß den von der CDC definierten Symptomen) ab 7 Tagen und ab 14 Tagen nach der zweiten Dosis pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion (vor 7 Tagen oder 14 Tagen). nach Erhalt der zweiten Dosis) von der aktiven Impfstoffgruppe zur Placebogruppe **Verhältnisse bestätigter COVID-19-Erkrankungen (gemäß den von der CDC definierten Symptomen) ab 7 Tagen und ab 14 Tagen nach der zweiten Dosis pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung bei Teilnehmern mit und ohne Anzeichen einer Infektion (vor 7 Tagen bzw 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis) von der aktiven Impfstoffgruppe zur Placebogruppe** VE=100 × (1 – IRR) wird bei bestätigter COVID-19-Erkrankung gemäß den CDC-definierten Symptomen ab 7 Tagen oder ab 14 Tagen nach der zweiten Dosis geschätzt. Das zweiseitige 95 %-KI für VE wird mithilfe der von Agresti beschriebenen Clopper-Pearson-Methode abgeleitet.[9] Fehlende Wirksamkeitsdaten werden nicht angerechnet.

9.4.3. Sicherheitsanalysen

Endpunkt	Statistische Analysemethoden
Primär	Beschreibende Statistiken werden für jeden Reaktogenitätsendpunkt für jede Dosis und Impfstoffgruppe bereitgestellt. Lokale Reaktionen und systemische Ereignisse von Tag 1 bis Tag 7 nach jeder Impfung werden nach Schweregrad und kumulativ über die Schweregrade hinweg dargestellt. Beschreibende zusammenfassende Statistiken umfassen die Anzahl und Prozentsätze der Teilnehmer mit dem angegebenen Endpunkt und den zugehörigen Clopper-Pearson-95-%-KIs. Für Phase 1 werden deskriptive Statistiken für abnormale hämatologische und chemische Laborwerte 1 und 7 Tage nach Dosis 1 und 7 Tage nach Dosis 2 bereitgestellt, einschließlich der Einstufungsverschiebungen bei hämatologischen und chemischen Laborbeurteilungen zwischen dem Ausgangswert und 1 und 7 Tagen nach Dosis 1 und vor Dosis 2 und 7 Tage nach Dosis 2. Beschreibende zusammenfassende Statistiken umfassen die Anzahl und Prozentsätze der Teilnehmer mit dem angegebenen Endpunkt und den zugehörigen zweiseitigen Clopper-Pearson-KIs von 95 %. UE werden gemäß den Begriffen des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kategorisiert. Ein dreistufiger Ansatz wird sein

Endpunkt	Statistische Analysemethoden
	Wird verwendet, um UEs in Phase 2/3 zusammenzufassen. Bei diesem Ansatz werden UE in eine von drei Stufen eingeteilt: (1) Ereignisse der Stufe 1 sind vorab festgelegte Ereignisse von klinischer Bedeutung und werden in einer Liste im Sicherheitsüberprüfungsplan des Produkts identifiziert; (2) Ereignisse der Stufe 2 sind solche, die nicht zur Stufe 1 gehören, aber als „relativ häufig" gelten; Ein von MedDRA bevorzugter Begriff wird als Ereignis der Stufe 2 definiert, wenn mindestens 1 % der Teilnehmer in mindestens einer Impfstoffgruppe das Ereignis melden; und (3) Veranstaltungen der Stufe 3 sind solche, die weder Veranstaltungen der Stufe 1 noch der Stufe 2 sind. Für Ereignisse der Stufe 1 und 2 zweiseitige 95 %-KIs für den Unterschied zwischen der Impfstoff- und der Placebogruppe im Prozentsatz der Teilnehmer, die die Ereignisse auf der Grundlage der Miettinen- und Nurminen-Methode meldeten[10] wird zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus werden für Ereignisse der Stufe 1 auch die asymptotischen p-Werte für den Unterschied zwischen den Gruppen im Prozentsatz der Teilnehmer, die die Ereignisse melden, dargestellt, basierend auf derselben Teststatistik und unter der Annahme, dass die Teststatistik asymptotisch normalverteilt ist. Für alle UE-Ereignisse für jede Impfstoffgruppe werden beschreibende zusammenfassende Statistiken (Anzahl, Prozentsätze und zugehörige Clopper-Pearson-95 %-KIs) bereitgestellt. SUE werden gemäß den MedDRA-Bedingungen kategorisiert. Für jede Impfstoffgruppe werden Zahlen, Prozentsätze und die zugehörigen Clopper-Pearson-95 %-Konfidenzintervalle der SAEs von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis bereitgestellt. Die Sicherheitsanalysen basieren auf der Sicherheitspopulation. Die Teilnehmer werden nach Impfstoffgruppen zusammengefasst, je nachdem, welche Prüfpräparate sie tatsächlich erhalten haben. Fehlende E-Tagebuch-Daten zur Reaktogenität werden nicht unterstellt; Fehlende AE-Daten werden gemäß den Pfizer-Sicherheitsregeln behandelt.
Sekundär	Nicht anwendbar (N/A)
Explorativ	N / A

9.4.4. Andere Analysen

Die Verhältnisse von (GMFR A zu GMFR B) und (GMFR A zu GMFR C) können untersucht werden, wobei GMFR A das geometrische Mittel des Verhältnisses des SARS-CoV-2-Neutralisierungstiters zum Zeitpunkt nach der Impfung zum entsprechenden Titer ist zum Zeitpunkt vor der Impfung ist GFMR B das geometrische Mittel des Verhältnisses des S1-bindenden IgG-Spiegels zum Zeitpunkt nach der Impfung zum entsprechenden IgG-Spiegel zum Zeitpunkt vor der Impfung.

und GMFR C ist das geometrische Mittel des Verhältnisses des RBD-bindenden IgG-Spiegels zum Zeitpunkt nach der Impfung zum entsprechenden Antikörperspiegel zum Zeitpunkt vor der Impfung.

Die Sicherheitsdaten und Immunogenitätsergebnisse für Personen mit bestätigter stabiler HIV-Erkrankung werden deskriptiv zusammengefasst. Darüber hinaus kann VE beurteilt werden, wenn in diesem Teilnehmerkreis eine ausreichende Anzahl von COVID-19-Fällen vorliegt.

Die Sicherheits- und Immunogenitätsergebnisse für Personen im Alter von 16 bis 55 Jahren, die mit der Studienintervention geimpft wurden, die bei der Herstellung von „Prozess 1" und jeder Charge von „Prozess 2" hergestellt wurde, werden beschreibend zusammengefasst. Für die Analyse wird eine Zufallsstichprobe von 250 Teilnehmern ausgewählt, die mit der Studienintervention geimpft wurden, die durch die Herstellung von „Prozess 1" hergestellt wurde.

9.5. Zwischenanalysen

Da es sich um eine offene Sponsorenstudie in Phase 1 handelt, kann der Sponsor im Verlauf der Studie unverblindete Überprüfungen der Daten durchführen, um die Sicherheit zu bewerten, Entscheidungen zur Dosissteigerung zu erleichtern und/oder die klinische Entwicklung zu unterstützen.

Während der Phase 2/3 waren vier Folgenabschätzungen geplant, die von einem nicht verblindeten statistischen Team nach der Erfassung von mindestens 32, 62, 92 und 120 Fällen durchgeführt werden sollten. Aus betrieblichen Gründen wurde die erste geplante Folgenabschätzung jedoch nicht durchgeführt. Daher ist nun die Durchführung von drei Folgenabschätzungen nach mindestens 62, 92 und 120 Fällen geplant. Bei diesen Folgenabschätzungen werden Sinnlosigkeit und VE in Bezug auf den ersten primären Endpunkt wie folgt bewertet:

- VE für das erste Hauptziel wird ausgewertet. Eine überragende Wirksamkeit wird festgestellt, wenn das erste primäre Studienziel erreicht wird. Die Erfolgskriterien einer Zwischenanalyse basieren auf der A-posteriori-Wahrscheinlichkeit (d. h. P[VE >30 %|Daten]) bei der aktuellen Fallzahl. Eine überwältigende Wirksamkeit wird festgestellt, wenn die A-posteriori-Wahrscheinlichkeit höher als die Erfolgsschwelle ist. Die Erfolgsschwelle für jede Zwischenanalyse wird so kalibriert, dass ein Gesamtfehler vom Typ I bei 2,5 % liegt. Zusätzliche Details zur Erfolgsschwelle oder Grenzberechnung bei jeder Zwischenanalyse werden im SAP bereitgestellt.

- Die Studie wird mangels Nutzen (Vergeblichkeit) abgebrochen, wenn die prognostizierte Erfolgswahrscheinlichkeit bei der endgültigen Analyse oder der Studienerfolg <5 % beträgt. Der posteriore prädiktive POS wird mithilfe eines Beta-Binomialmodells berechnet. Die Sinnlosigkeitsbewertung wird für den ersten primären Endpunkt durchgeführt und die Sinnlosigkeitsgrenze kann geändert werden, um spätere programmbezogene Entscheidungen des Sponsors widerzuspiegeln.

- Wirksamkeits- und Sinnlosigkeitsgrenzen werden unverbindlich angewendet.

Bayesianische Ansätze erfordern die Angabe einer Vorverteilung für die möglichen Werte des unbekannten Impfeffekts und tragen so zur Unsicherheit seines Wertes bei. Für $\theta = (1\text{-VE})/(2\text{-VE})$ wird ein minimal aussagekräftiger Beta-Prior, Beta (0,700102, 1), vorgeschlagen. Der Prior ist

zentriert bei θ = 0,4118 (VE=30 %), was als pessimistisch angesehen werden kann. Der Prior lässt erhebliche Unsicherheit zu; das 95 %-Intervall für θ ist (0,005, 0,964) und das entsprechende 95 %-Intervall für VE ist (-26,2, 0,995).

Tabelle 6 veranschaulicht die Grenze für Wirksamkeit und Sinnlosigkeit, wenn beispielsweise IAs nach der Anhäufung von 32, 62, 92 und 120 Fällen bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung durchgeführt werden. Beachten Sie, dass die erste Folgenabschätzung zwar nicht durchgeführt wurde, das statistische Kriterium zum Nachweis des Erfolgs (hintere Wahrscheinlichkeitsschwelle) bei der Zwischenanalyse (>0,995) und der Endanalyse (>0,986) jedoch unverändert bleibt. Ebenso werden die Grenzen der Sinnlosigkeit nicht verändert.

Tabelle 6. Vorläufiger Analyseplan und Grenzen für Wirksamkeit und Sinnlosigkeit

Analyse	Anzahl Fälle	Erfolgskriterium[A]	Grenze der Sinnlosigkeit
		VE-Punktschätzung (Fallaufteilung)	VE-Punktschätzung (Fallaufteilung)
IA1	32	76,9 % (6:26)	11,8 % (15:17)
IA2	62	68,1 % (15:47)	27,8 % (26:36)
IA3	92	62,7 % (25:67)	38,6 % (35:57)
IA4	120	58,8 % (35:85)	N / A
Finale	164	52,3 % (53:111)	

Abkürzungen: IA = Zwischenanalyse; N/A = nicht anwendbar; VE = Wirksamkeit des Impfstoffs.
Hinweis: Fallaufteilung = Impfstoff : Placebo.
A. Vorläufiger Wirksamkeitsanspruch: P(VE >30 %|Daten) > 0,995; Erfolg bei der Endanalyse: P(VE >30 %|Daten) > 0,986.

Zusätzliche Design-Betriebsmerkmale (die Grenze basierend auf der Anzahl der in der Impfstoffgruppe beobachteten Fälle; die Wahrscheinlichkeiten für Wirksamkeit und Sinnlosigkeit unter Annahme verschiedener VE mit einem Randomisierungsverhältnis von 1:1) sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 für durchgeführte Folgenabschätzungen aufgeführt 32, 62, 92 und 120 Fälle und die endgültige Analyse bei 164 Fällen. Obwohl die Folgenabschätzung in 32 Fällen nicht durchgeführt wurde, wird der Gesamtfehler vom Typ I (Gesamterfolgswahrscheinlichkeit bei echtem VE = 30 %) mit den ursprünglich vorgeschlagenen Erfolgs-/Vergeblichkeitsgrenzen immer noch streng auf 0,025 kontrolliert.

Tabelle 7. Betriebsmerkmale des statistischen Designs: Erfolgs- oder Misserfolgswahrscheinlichkeit für Zwischenanalysen

Impfstoff Wirksamkeit (%)	Zwischenanalyse 1 (Gesamtfälle = 32)		Zwischenanalyse 2 (Gesamtfälle = 62)		Zwischenanalyse 3 (Gesamtfälle = 92)		Interim Analyse 4 (Gesamtzahl der Fälle = 120)
	Wahrscheinlichkeit des Erfolgs (Fälle in Impfstoff Gruppe ≤6)	Wahrscheinlichkeit des Scheiterns (Fälle in Impfstoff Gruppe ≥15)	Wahrscheinlichkeit des Erfolgs (Fälle in Impfstoff Gruppe ≤15)	Wahrscheinlichkeit des Scheiterns (Fälle in Impfstoff Gruppe ≥26)	Wahrscheinlichkeit des Erfolgs (Fälle in Impfstoff Gruppe ≤25)	Wahrscheinlichkeit des Scheiterns (Fälle in Impfstoff Gruppe ≥35)	Wahrscheinlichkeit von Erfolg (Fälle Impfstoff Gruppe ≤35)
30	0,006	0,315	0,003	0,231	0,002	0,239	0,002
50	0,054	0,078	0,051	0,056	0,063	0,103	0,075
60	0,150	0,021	0,160	0,010	0,175	0,019	0,160
70	0,368	0,003	0,310	<0,001	0,195	0,001	0,085
80	0,722	<0,001	0,238	<0,001	0,037	<0,001	0,003

Tabelle 8. Betriebsmerkmale des statistischen Designs: Erfolgswahrscheinlichkeit für die endgültige Analyse und insgesamt

Wirksamkeit des Impfstoffs (%)	Endgültige Analyse (Gesamtfälle = 164)	Gesamtwahrscheinlichkeit des Erfolgs
	Erfolgswahrscheinlichkeit (Impffälle). Gruppe ≤53)	
30	0,007	0,021
50	0,196	0,439
60	0,220	0,866
70	0,036	> 0,999
80	<0,001	> 0,999

Wenn nach allen Folgenabschätzungen weder Erfolg noch Sinnlosigkeit festgestellt wurden, wird die endgültige Analyse durchgeführt und das erste Hauptziel ist erreicht, wenn in der Impfstoffgruppe 53 oder weniger Fälle von insgesamt 164 ersten bestätigten Fällen von 7 beobachtet wurden Tage nach Erhalt der zweiten Dosis des Prüfpräparats.

Bei der IA wird nur der erste primäre Endpunkt analysiert. Wenn das erste Hauptziel erreicht ist, wird das zweite Hauptziel in der Endanalyse bewertet. Nachdem die primären Ziele erreicht wurden, werden die ersten 6 sekundären VE-Endpunkte erreicht (bestätigtes Auftreten von COVID-19 ab 14 Tagen nach der zweiten Dosis bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion und bei allen Teilnehmern, bestätigtes Auftreten von schwerem COVID-19 ab 7 Tagen und ab 14 Tagen). nach der zweiten Dosis bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion und bei allen Teilnehmern) werden nacheinander in der angegebenen Reihenfolge nach der gleichen Methode ausgewertet, die für die Auswertung der primären VE-Endpunkte verwendet wird. Erfolgsschwellenwerte für sekundäre VE-Endpunkte werden entsprechend gewählt, um den Gesamtfehler vom Typ I auf 2,5 % zu kontrollieren. Weitere Einzelheiten werden im SAP bekannt gegeben. Die verbleibenden sekundären VE-Endpunkte werden deskriptiv ausgewertet, um die beobachtete VE mit 95 %-KIs zu berechnen.

9.5.1. Analysezeitpunkt

Statistische Analysen werden durchgeführt, wenn folgende Daten verfügbar sind:

- Vollständige Sicherheits- und Immunogenitätsanalyse etwa 1 Monat nach Dosis 2 für Phase 1.
- Sicherheitsdaten bis 7 Tage nach Dosis 2 und Immunogenitätsdaten bis 1 Monat nach Dosis 2 von den ersten 360 eingeschriebenen Teilnehmern (180 für aktiven Impfstoff und 180 für Placebo, gleichmäßig geschichtet zwischen 18 und 55 Jahren und > 55 bis 85 Jahren) in Phase 2 /3.
- Sicherheitsdaten bis 1 Monat nach Dosis 2 von mindestens 6.000 eingeschriebenen Teilnehmern (3.000 für den aktiven Impfstoff und 3.000 für das Placebo) in Phase 2/3. Zusätzliche Analysen von Sicherheitsdaten (mit längerer Nachbeobachtung und/oder zusätzlichen Teilnehmern) können durchgeführt werden, wenn dies aus regulatorischen Gründen erforderlich ist.
- Folgenabschätzungen für Wirksamkeit nach Ansammlung von mindestens 62, 92 und 120 Fällen und Sinnlosigkeit nach Ansammlung von mindestens 62 und 92 Fällen.
- Sicherheitsdaten bis 1 Monat nach Dosis 2 und Nichtunterlegenheitsvergleich der SARS-CoV-2-Neutralisierungstiter bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren im Vergleich zu denen bei Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren, 1 Monat nach Dosis 2.
- Beschreibende Analyse der Immunogenität und Sicherheit des Materials „Prozess 1“ und „Prozess 2“, 1 Monat nach Dosis 2.
- Vollständige Sicherheits- und Immunogenitätsanalyse etwa 6 Monate nach Dosis 2 für alle Teilnehmer in Phase 2/3.
- Vollständige Wirksamkeits- und Persistenzanalyse der Immunogenität, nachdem vollständige Daten verfügbar sind oder am Ende der Studie.

Alle Analysen, die während der laufenden Studie an Daten der Phase 2/3 durchgeführt werden, werden von einem nicht verblindeten Statistikteam durchgeführt.

9.6. Datenüberwachungsausschuss oder anderer unabhängiger Aufsichtsausschuss

Für diese Studie werden ein IRC, ein DMC und eine Gruppe interner Fallprüfer eingesetzt. Das IRC ist vom Studienteam unabhängig und umfasst nur interne Mitglieder. Das DMC ist vom Studienteam unabhängig und umfasst ausschließlich externe Mitglieder. Die IRC- und DMC-Charta beschreiben die Rolle des IRC und des DMC ausführlicher.

Die Verantwortlichkeiten des IRC liegen nur in Phase 1 und umfassen:

- Überprüfung der Sicherheitsdaten, um Dosiserhöhungen in der Altersgruppe der 18- bis 55-Jährigen zu ermöglichen
- Überprüfung der Sicherheitsdaten im Falle der Einhaltung einer Halteregel

- Überprüfung der Sicherheits- und/oder Immunogenitätsdaten, um:
    - Erlauben Sie Gruppen von Teilnehmern im Alter von 65 bis 85 Jahren, fortzufahren
    - Wählen Sie den Impfstoffkandidaten/die Dosisstufe(n) aus, um mit Phase 2/3 fortzufahren. Daten, die die Auswahl unterstützen, einschließlich der Ergebnisse sowohl für die Konzentration der bindenden Antikörper als auch für die neutralisierenden Titer und das Verhältnis zwischen ihnen, werden der FDA ebenfalls zur Prüfung vorgelegt
- Überprüfung aller verfügbaren Sicherheits- und/oder Immunogenitätsdaten, die im Verlauf dieser Studie oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie generiert wurden, um Folgendes festzustellen:
    - Ob irgendwelche Gruppen nicht gestartet werden dürfen
    - Ob Gruppen vorzeitig beendet werden dürfen
    - Ob Gruppen hinzugefügt werden dürfen, deren Dosisstufen unter der niedrigsten angegebenen Dosis liegen oder zwischen der niedrigsten und der höchsten angegebenen Dosis liegen
- Gleichzeitige Überprüfung aller NAAT-bestätigten COVID-19-Erkrankungen in Phase 1

Das DMC ist gemäß der Charta für die laufende Überwachung der Sicherheit der Studienteilnehmer verantwortlich. Dies kann Folgendes umfassen, ist aber nicht darauf beschränkt:

- Gleichzeitige Überprüfung der damit verbundenen Nebenwirkungen bis zu 1 Monat nach Abschluss des Impfplans
- Gleichzeitige Überprüfung aller SAEs bis zu 6 Monate nach Abschluss des Impfplans
- Gleichzeitige Überprüfung aller NAAT-bestätigten COVID-19-Erkrankungen in Phase 1
- Zum Zeitpunkt der geplanten Folgenabschätzungen und auf Wunsch des nicht verblindeten Teams ad hoc Überprüfung der Fälle von COVID-19 auf ein negatives Ungleichgewicht der Fälle von COVID-19 und/oder schwerem COVID-19 zwischen der Impfstoff- und der Placebogruppe

Die Empfehlungen des DMC zur Änderung der Durchführung der Studie werden zur endgültigen Entscheidung an das zuständige Pfizer-Personal weitergeleitet. Pfizer wird solche Entscheidungen, die Zusammenfassungen aggregierter Analysen von Sicherheitsdaten umfassen können, gegebenenfalls an die Aufsichtsbehörden weiterleiten.

Drei verblindete Fallprüfer (medizinisch qualifizierte Mitarbeiter von Pfizer) werden alle potenziellen COVID-19-Erkrankungsereignisse überprüfen. Wenn ein NAAT-bestätigter Fall in Phase 2/3 allein aufgrund einer „erheblichen akuten Nieren-, Leber- oder neurologischen Funktionsstörung“ als schwerwiegend angesehen werden kann oder nicht, werden die verblindeten Daten von den Fallprüfern überprüft, um zu beurteilen, ob dies der Fall ist Kriterium ist erfüllt; Die Mehrheitsmeinung wird sich durchsetzen.

10. UNTERSTÜTZENDE DOKUMENTATION UND BETRIEBLICHE ÜBERLEGUNGEN

10.1. Anhang 1: Regulatorische, ethische und studienaufsichtliche Überlegungen

10.1.1. Regulatorische und ethische Überlegungen

Diese Studie wird gemäß dem Protokoll und mit Folgendem durchgeführt:

- Konsens ethischer Grundsätze, abgeleitet aus internationalen Richtlinien, einschließlich der Deklaration von Helsinki und den internationalen ethischen Richtlinien von CIOMS;
- Anwendbare ICH GCP-Richtlinien;
- Anwendbare Gesetze und Vorschriften, einschließlich geltender Datenschutzgesetze.

Das Protokoll, Protokolländerungen, ICD, SRSD(s) und andere relevante Dokumente (z. B. Werbung) müssen vom Sponsor überprüft und genehmigt und vom Prüfer einem IRB/EC vorgelegt und zuvor vom IRB/EC überprüft und genehmigt werden Die Studie wird eingeleitet.

Jegliche Änderungen am Protokoll erfordern die Genehmigung des IRB/der Europäischen Kommission, bevor Änderungen am Studiendesign umgesetzt werden, mit Ausnahme von Änderungen, die zur Beseitigung einer unmittelbaren Gefahr für die Studienteilnehmer erforderlich sind.

Der Ermittler ist für Folgendes verantwortlich:

- Bereitstellung schriftlicher Zusammenfassungen des Status der Studie an das IRB/EC jährlich oder häufiger gemäß den vom IRB/EC festgelegten Anforderungen, Richtlinien und Verfahren;
- Benachrichtigung des IRB/EC über SAEs oder andere wichtige Sicherheitsbefunde gemäß den IRB/EC-Verfahren;
- Überwachung der Durchführung der Studie vor Ort und Einhaltung der Anforderungen von 21 CFR, ICH-Richtlinien, IRB/EC, europäischer Verordnung 536/2014 für klinische Studien (falls zutreffend) und aller anderen geltenden lokalen Vorschriften.

10.1.1.1. Meldung von Sicherheitsproblemen und schwerwiegenden Verstößen gegen das Protokoll oder ICH GCP

Im Falle eines Verbots oder einer Einschränkung (z. B. klinische Aussetzung) durch eine zuständige Regulierungsbehörde in irgendeinem Teil der Welt oder wenn dem Prüfer neue Informationen bekannt sind, die die Bewertung der Vorteile und Risiken der Studie beeinflussen könnten Im Falle einer Intervention sollte Pfizer unverzüglich informiert werden.

Darüber hinaus wird der Prüfer Pfizer unverzüglich über alle dringenden Sicherheitsmaßnahmen informieren, die der Prüfer ergriffen hat, um die Studienteilnehmer vor unmittelbaren Gefahren zu schützen, sowie über alle schwerwiegenden Verstöße gegen dieses Protokoll oder die ICH GCP, von denen der Prüfer Kenntnis erlangt.

10.1.2. Prozess der Einwilligung nach Aufklärung

Der Prüfer oder sein Vertreter erklärt dem Teilnehmer oder seinen Eltern/Erziehungsberechtigten die Art der Studie und beantwortet alle Fragen zur Studie. Dem Teilnehmer oder seinen Eltern/ Erziehungsberechtigten sollte ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben werden, Fragen zu stellen und zu entscheiden, ob er an der Studie teilnehmen möchte oder nicht.

Die Teilnehmer müssen darüber informiert werden, dass ihre Teilnahme freiwillig ist. Teilnehmer oder ihre Eltern/Erziehungsberechtigten müssen eine Einverständniserklärung unterzeichnen, die den Anforderungen von 21 CFR 50, lokalen Vorschriften, ICH-Richtlinien, HIPAA-Anforderungen (sofern zutreffend) und dem IRB/ EC oder dem Studienzentrum entspricht.

Der Prüfer muss sicherstellen, dass jeder Studienteilnehmer oder seine Eltern/Erziehungsberechtigten umfassend über die Art und Ziele der Studie, die Weitergabe von Daten im Zusammenhang mit der Studie und mögliche mit der Teilnahme verbundene Risiken, einschließlich der Risiken, informiert sind im Zusammenhang mit der Verarbeitung personenbezogener Daten des Teilnehmers.

Der Teilnehmer muss darüber informiert werden, dass seine persönlichen studienbezogenen Daten vom Sponsor gemäß den örtlichen Datenschutzgesetzen verwendet werden. Auch der Grad der Offenlegung muss dem Teilnehmer erläutert werden.

Der Teilnehmer muss darüber informiert werden, dass seine Krankenakten von Prüfern der klinischen Qualitätssicherung oder anderem vom Sponsor ernannten autorisierten Personal, von entsprechenden IRB/ EC-Mitgliedern und von Inspektoren von Aufsichtsbehörden geprüft werden können.

Der Prüfer muss außerdem sicherstellen, dass jeder Studienteilnehmer oder seine Eltern/Erziehungsberechtigten umfassend über sein Recht auf Zugang und Berichtigung seiner personenbezogenen Daten sowie auf Widerruf der Einwilligung zur Verarbeitung seiner personenbezogenen Daten informiert sind .

Die Krankenakte muss eine Erklärung darüber enthalten, dass die schriftliche Einverständniserklärung eingeholt wurde, bevor der Teilnehmer in die Studie aufgenommen wurde, sowie das Datum, an dem die schriftliche Einwilligung eingeholt wurde. Die bevollmächtigte Person, die die Einverständniserklärung einholt, muss auch den ICD unterzeichnen.

Die Teilnehmer müssen während ihrer Teilnahme an der Studie erneut mit der aktuellsten Version des ICD(s) einverstanden sein.

Eine Kopie der ICD(s) muss dem Teilnehmer oder seinen Eltern/Erziehungsberechtigten ausgehändigt werden. Teilnehmer, die erneut überprüft werden, müssen einen neuen ICD unterschreiben.

Sofern dies nicht durch örtliche Anforderungen oder eine IRB/EC-Entscheidung verboten ist, wird das ICD einen separaten Abschnitt enthalten, der sich mit der Verwendung von Proben für optionale zusätzliche Forschung befasst. Die optionale Zusatzuntersuchung erfordert keine weitere Probenentnahme. Der Prüfer oder autorisierte Beauftragte erklärt jedem Teilnehmer die Ziele der zusätzlichen Forschung. Den Teilnehmern wird mitgeteilt, dass es ihnen freisteht, die Teilnahme abzulehnen und ihre Einwilligung jederzeit und aus beliebigem Grund während der Speicherdauer zu widerrufen.

10.1.3. Datenschutz

Alle Parteien werden alle geltenden Gesetze einhalten, einschließlich der Gesetze zur Umsetzung organisatorischer und technischer Maßnahmen zum Schutz der Teilnehmerdaten.

Die persönlichen Daten der Teilnehmer werden am Studienort in verschlüsselter elektronischer und/oder Papierform gespeichert und passwortgeschützt oder in einem verschlossenen Raum gesichert, um sicherzustellen, dass nur autorisiertes Studienpersonal Zugriff hat. Das Studienzentrum wird geeignete technische und organisatorische Maßnahmen ergreifen, um sicherzustellen, dass die personenbezogenen Daten im Katastrophenfall wiederhergestellt werden können. Im Falle eines potenziellen Verstoßes gegen den Schutz personenbezogener Daten ist das Studienzentrum dafür verantwortlich, festzustellen, ob tatsächlich ein Verstoß gegen den Schutz personenbezogener Daten vorliegt, und, wenn ja, die gesetzlich vorgeschriebenen Benachrichtigungen über den Verstoß bereitzustellen.

Um die Rechte und Freiheiten der Teilnehmer bei der Verarbeitung personenbezogener Daten zu schützen, wird den Teilnehmern ein einziger, teilnehmerspezifischer Zahlencode zugewiesen. Alle an den Sponsor übermittelten Teilnehmerdatensätze oder Datensätze enthalten den Zahlencode; Teilnehmernamen werden nicht übertragen. Alle anderen an den Sponsor übermittelten identifizierbaren Daten werden durch diesen einzigen, teilnehmerspezifischen Code identifiziert. Das Studienzentrum führt eine vertrauliche Liste der Teilnehmer, die an der Studie teilgenommen haben, und verknüpft den Zahlencode jedes Teilnehmers mit seiner tatsächlichen Identität und der Identifizierung der Krankenakte. Im Falle einer Datenübertragung schützt der Sponsor die Vertraulichkeit der personenbezogenen Daten der Teilnehmer im Einklang mit der Vereinbarung zur klinischen Studie und den geltenden Datenschutzgesetzen.

10.1.4. Verbreitung klinischer Studiendaten

Pfizer erfüllt seine Verpflichtung zur Veröffentlichung klinischer Studienergebnisse durch die Veröffentlichung der Studienergebnisse auf www.clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov), EudraCT und/oder www.pfizer.com und anderen öffentlichen Registern im Einklang mit den geltenden lokalen Gesetzen /Vorschriften. Darüber hinaus meldet Pfizer gemäß seinen SOPs Studienergebnisse außerhalb der Anforderungen lokaler Gesetze/ Vorschriften.

In allen Fällen werden die Studienergebnisse von Pfizer objektiv, genau, ausgewogen und vollständig gemeldet und zwar unabhängig vom Ergebnis der Studie oder dem Land, in dem die Studie durchgeführt wurde.

www.clinicaltrials.gov

Pfizer veröffentlicht auf www.clinicaltrials.gov klinische Studienergebnisse für von Pfizer gesponserte Interventionsstudien (durchgeführt an Patienten), die die Sicherheit und/oder Wirksamkeit eines Produkts bewerten, unabhängig vom geografischen Standort, an dem die Studie durchgeführt wird. Diese Ergebnisse werden gemäß dem im US-Recht festgelegten Format und Zeitrahmen zur Veröffentlichung eingereicht.

EudraCT

Pfizer veröffentlicht klinische Studienergebnisse auf EudraCT für von Pfizer gesponserte Interventionsstudien in Übereinstimmung mit dem Format und den Zeitplänen, die in den EU-Anforderungen festgelegt sind.

www.pfizer.com

Pfizer veröffentlicht öffentliche Offenlegungszusammenfassungen (CSR-Zusammenfassungen, in denen alle Daten entfernt wurden, die zur Identifizierung einzelner Teilnehmer verwendet werden könnten) für von Pfizer gesponserte Interventionsstudien auf www.pfizer.com. Gleichzeitig werden die entsprechenden Studienergebnisse auf www.clinicaltrials veröffentlicht .gov.

Dokumente in Paketen/Anträgen zur Marktzulassung

Pfizer hält sich an die Richtlinie 0070 der Europäischen Union, die proaktive Veröffentlichung klinischer Daten auf der EMA-Website. Zu den klinischen Daten gemäß Phase 1 dieser Richtlinie gehören klinische Übersichten, klinische Zusammenfassungen, CSRs und Anhänge mit dem Protokoll und Protokolländerungen, Proben-CRFs und statistischen Methoden. Klinische Daten umfassen gemäß Phase 2 dieser Richtlinie die Veröffentlichung individueller Teilnehmerdaten. Die Richtlinie 0070 gilt seitdem für neue Zulassungsanträge, die über das zentralisierte Verfahren eingereicht werden
01.01.2015 und seit 01.07.2015 werden Anträge auf Linienerweiterungen und neue Indikationen im zentralisierten Verfahren eingereicht.

Datenübertragung

Pfizer bietet Forschern sicheren Zugriff auf Daten auf Patientenebene oder vollständige CSRs zum Zwecke „echter wissenschaftlicher Forschung“, die zum wissenschaftlichen Verständnis der Krankheit, des Zielmoleküls oder der Wirkstoffklasse beiträgt. Pfizer wird Daten aus diesen Studien zur Verfügung stellen
24 Monate nach Studienabschluss. Daten auf Patientenebene werden gemäß den geltenden Datenschutzgesetzen und -vorschriften anonymisiert. Bei Kundenbetreuern werden personenbezogene Daten geschwärzt.

Datenanfragen von qualifizierten Forschern mit den entsprechenden Kompetenzen zur Durchführung der vorgeschlagenen Analysen werden berücksichtigt. Den Forschungsteams muss ein Biostatistiker angehören. Die Daten werden nicht an Bewerber mit erheblichen Interessenkonflikten weitergegeben, einschließlich Personen, die Zugang zu kommerziellen/ wettbewerblichen oder rechtlichen Zwecken beantragen.

10.1.5. Datenqualitätssicherung

Alle Teilnehmerdaten im Zusammenhang mit der Studie werden auf gedrucktem oder elektronischem CRF aufgezeichnet, sofern sie nicht elektronisch an den Sponsor oder Beauftragten übermittelt werden (z. B. Labordaten). Der Prüfer ist dafür verantwortlich, durch physische oder elektronische Unterzeichnung des CRF zu überprüfen, ob die Dateneingaben korrekt und korrekt sind.

Der Prüfer muss eine genaue Dokumentation (Quelldaten) führen, die die im CRF eingegebenen Informationen unterstützt.

Der Prüfer muss sicherstellen, dass die CRFs sicher am Studienort in verschlüsselter elektronischer und/oder Papierform gespeichert und passwortgeschützt oder in einem verschlossenen Raum gesichert sind, um den Zugriff unbefugter Dritter zu verhindern.

Der Prüfer muss studienbezogene Überwachung, Audits, IRB/EC-Überprüfung und Inspektionen durch Aufsichtsbehörden zulassen und direkten Zugriff auf Quelldatendokumente gewähren. Diese Überprüfung kann auch nach Abschluss des Studiums erfolgen. Es ist wichtig, dass der/die Prüfer und sein zuständiges Personal während der Überwachungsbesuche und möglichen Audits oder Inspektionen verfügbar sind und dass ausreichend Zeit für den Prozess aufgewendet wird.

Überwachungsdetails, die die Strategie (z. B. risikobasierte Initiativen in Betrieb und Qualität wie Risikomanagement- und -minderungsstrategien und analytische risikobasierte Überwachung), Methoden, Verantwortlichkeiten und Anforderungen, einschließlich der Behandlung von Nichteinhaltungsproblemen und Überwachungstechniken (zentral, remote, oder Vor-Ort-Überwachung) sind im Überwachungsplan vorgesehen.

Der Sponsor oder Beauftragte ist für das Datenmanagement dieser Studie verantwortlich, einschließlich der Qualitätsprüfung der Daten.

Studienmonitore führen eine fortlaufende Überprüfung der Quelldaten durch, um zu bestätigen, dass die von autorisiertem Personal vor Ort in das CRF eingegebenen Daten korrekt, vollständig und anhand von Quelldokumenten überprüfbar sind. dass die Sicherheit und Rechte der Teilnehmer geschützt werden; und dass die Studie in Übereinstimmung mit dem aktuell genehmigten Protokoll und allen anderen Studienvereinbarungen, ICH GCP und allen geltenden behördlichen Anforderungen durchgeführt wird.

Aufzeichnungen und Dokumente, einschließlich unterzeichneter ICDs, die sich auf die Durchführung dieser Studie beziehen, müssen vom Prüfer 15 Jahre nach Abschluss der Studie aufbewahrt werden, es sei denn, örtliche Vorschriften oder institutionelle Richtlinien erfordern eine längere Aufbewahrungsfrist. Während der Aufbewahrungsfrist dürfen keine Aufzeichnungen ohne schriftliche Genehmigung des Sponsors vernichtet werden. Ohne schriftliche Mitteilung an den Sponsor dürfen keine Aufzeichnungen an einen anderen Ort oder eine andere Partei übertragen werden. Der Ermittler muss sicherstellen, dass die Aufzeichnungen für die Dauer ihrer Aufbewahrung sicher aufbewahrt werden.

Wenn Teilnehmerdaten gelöscht werden sollen, stellt der Prüfer sicher, dass alle Kopien dieser Daten unverzüglich und unwiderruflich aus allen Systemen gelöscht werden.

Der/die Prüfer wird/werden den Sponsor oder seine Vertreter unverzüglich über alle behördlichen Inspektionsmitteilungen im Zusammenhang mit der Studie informieren. Darüber hinaus wird der Prüfer mit dem Sponsor oder seinen Vertretern zusammenarbeiten, um den Untersuchungsort für die Inspektion vorzubereiten, und dem Sponsor oder seinem Vertreter, wann immer möglich, die Anwesenheit bei der Inspektion gestatten. Das Prüfzentrum und der Prüfarzt werden alle Unstimmigkeiten, die zwischen den Studiendaten und den Krankenakten des Teilnehmers festgestellt werden, umgehend beheben. Der Prüfer stellt dem Sponsor oder seinem Vertreter umgehend Kopien der Inspektionsergebnisse zur Verfügung. Bevor die Antwort an die Regulierungsbehörden übermittelt wird, gibt der Prüfer dem Sponsor oder seinen Vertretern die Möglichkeit, die Antworten auf solche Ergebnisse zu prüfen und zu kommentieren.

10.1.6. Quelldokumente

Quelldokumente belegen die Existenz des Teilnehmers und belegen die Integrität der erhobenen Daten. Quelldokumente werden am Standort des Ermittlers abgelegt.

Im CRF gemeldete oder im eCRF eingegebene Daten, die aus Quelldokumenten stammen, müssen mit den Quelldokumenten übereinstimmen oder die Abweichungen müssen erläutert werden. Je nach Studie muss der Prüfer möglicherweise frühere Krankenakten oder Überweisungsunterlagen anfordern. Außerdem müssen aktuelle Krankenakten vorliegen.

Die Definition, was Quelldaten sind, finden Sie im Studienmonitoringplan.

Die Beschreibung der Nutzung des computergestützten Systems ist im Datenmanagementplan dokumentiert.

10.1.7. Studien- und Standortbeginn und -abschluss

Das Studienbeginndatum ist das Datum, an dem die klinische Studie für die Rekrutierung von Teilnehmern geöffnet wird.

Der erste Akt der Rekrutierung ist das Datum des ersten Besuchs des ersten Teilnehmers und das Datum des Studienbeginns.

Der vom Sponsor beauftragte Bevollmächtigte behält sich das Recht vor, das Studienzentrum jederzeit und aus beliebigem Grund nach alleinigem Ermessen des Sponsors zu schließen oder die Studie abzubrechen. Die Studienstandorte werden nach Abschluss der Studie geschlossen. Ein Studienstandort gilt als geschlossen, wenn alle erforderlichen Dokumente und Studienmaterialien gesammelt wurden und ein Besuch zur Schließung des Studienstandorts durchgeführt wurde.

Der Prüfer kann die Schließung des Studienzentrums jederzeit nach Benachrichtigung des Sponsors oder Beauftragten veranlassen, wenn er vom zuständigen IRB/EC dazu aufgefordert wird oder wenn eine solche Beendigung zum Schutz der Gesundheit der Studienteilnehmer erforderlich ist.

Gründe für die vorzeitige Schließung eines Studienzentrums durch den Sponsor können unter anderem sein:

- Versäumnis des Prüfers, das Protokoll, die Anforderungen des IRB/EC oder der örtlichen Gesundheitsbehörden, die Verfahren des Sponsors oder die GCP-Richtlinien einzuhalten;
- Unzureichende Rekrutierung von Teilnehmern durch den Prüfer;
- Einstellung der weiteren Entwicklung von Studieninterventionen.

Wenn die Studie vorzeitig abgebrochen oder ausgesetzt wird, muss der Sponsor die Prüfärzte, die ECs/IRBs, die Regulierungsbehörden und alle in der Studie eingesetzten CROs unverzüglich über den Grund für die Beendigung oder Aussetzung informieren, wie in der geltenden Regulierung festgelegt Anforderungen. Der Prüfer muss den Teilnehmer unverzüglich informieren und für eine angemessene Therapie und/oder Nachsorge des Teilnehmers sorgen.

In der klinischen Studienvereinbarung ist auch ein Studienabbruch vorgesehen. Sollte es einen Konflikt zwischen dem Vertrag und diesem Protokoll geben, ist der Vertrag hinsichtlich der Kündigungsrechte maßgebend.

10.1.8. Qualifiziertes medizinisches Personal des Sponsors

Die Kontaktinformationen des entsprechend qualifizierten medizinischen Personals des Sponsors für die Studie sind in der Studienkontaktliste dokumentiert, die sich in der begleitenden Studiendokumentation befindet.

Um den Zugang zu entsprechend qualifiziertem medizinischem Personal bei studienbezogenen medizinischen Fragen oder Problemen zu erleichtern, wird den Teilnehmern zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung eine Kontaktkarte ausgehändigt. Die Kontaktkarte enthält mindestens Protokoll- und Studieninterventionskennungen, Teilnehmernummern, Kontaktinformationen des Prüfzentrums und Kontaktdaten eines Kontaktzentrums für den Fall, dass das Personal des Prüfzentrums für die Beratung zu einer medizinischen Frage nicht erreichbar ist oder ein Problem, das von einem anderen medizinischen Fachpersonal stammt, das nicht an der Teilnahme des Teilnehmers an der Studie beteiligt ist. Die Kontaktnummer kann auch vom Untersuchungspersonal genutzt werden, wenn es Rat zu medizinischen Fragen oder Problemen sucht; Es sollte jedoch nur für den Fall verwendet werden, dass die etablierten Kommunikationswege zwischen dem Prüfzentrum und dem Studienteam nicht verfügbar sind. Es soll daher die etablierten Kommunikationswege zwischen dem Prüfzentrum und dem Studienteam zur Beratung bei medizinischen Fragen oder Problemen, die während der Studie auftreten können, erweitern, aber nicht ersetzen. Die Kontaktnummer ist nicht für die direkte Verwendung durch den Teilnehmer bestimmt. Wenn ein Teilnehmer diese Nummer anruft, wird er oder sie zurück zur Prüfstelle weitergeleitet.

10.2. Anhang 2: Klinische Labortests

Die folgenden Sicherheitslabortests werden zu den in der festgelegten Zeiten durchgeführtSoAAbschnitt dieses Protokolls. Zu diesen Proben können aufgrund der Analysemethode oder der Art des vom klinischen Labor verwendeten Analysegeräts oder aufgrund von berechneten Werten zusätzliche Laborergebnisse gemeldet werden. Diese zusätzlichen Tests würden keine zusätzliche Blutentnahme erfordern. Außerplanmäßige klinische Labormessungen können jederzeit während der Studie durchgeführt werden, um etwaige Sicherheitsprobleme zu beurteilen.

Hämatologie	Chemie	Andere
Hämoglobin Hämatokrit RBC-Anzahl MCV MCH MCHC Thrombozytenzahl WBC-Anzahl Gesamtzahl der Neutrophilen (Abs) Eosinophile (Abs) Monozyten (Abs) Basophile (Abs) Lymphozyten (Abs)	BUN und Kreatinin AST, ALT Gesamt-Bilirubin Alkalische Phosphatase	• Urin-Schwangerschaftstest (β-hCG) Nur bei der Vorführung: • Hepatitis-B-Core-Antikörper • Hepatitis-B-Oberflächenantigen • Hepatitis-C-Antikörper • Menschlicher Immunschwächevirus

Die Prüfer müssen ihre Überprüfung jedes Laborsicherheitsberichts dokumentieren.

Klinisch signifikante abnormale Laborbefunde sollten im AE CRF gemäß der folgenden Bewertungsskala erfasst werden (Tabelle 9).

Tabelle 9. Bewertungsskala für Laboranomalien

Hämatologie	Mild (Grad 1)	Mäßig (Note 2)	Schwer (Grad 3)	Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)
Hämoglobin (Weiblich) – g/dL	11,0 – 12,0	9.5 – 10.9	8,0 – 9,4	<8,0
Hämoglobin (Männlich) – g/dL	12.5 – 13.5	10.5 – 12.4	8.5 – 10.4	<8,5
WBC-Anstieg - Zellen/mm^3	10.800 – 15.000	15.001 – 20.000	20.001 – 25.000	> 25.000
WBC-Abnahme - Zellen/mm^3	2.500 – 3.500	1.500 – 2.499	1.000 – 1.499	<1.000
Lymphozyten Abnahme – Zellen/mm^3	750 – 1.000	500 – 749	250 – 499	<250
Neutrophile nehmen ab - Zellen/mm^3	1.500 – 2.000	1.000 – 1.499	500 – 999	<500
Eosinophile - Zellen/mm^3	650 – 1500	1501 - 5000	> 5000	Hypereosinophil
Blutplättchen verringert - Zellen/mm^3	125.000 – 140.000	100.000 – 124.000	25.000 – 99.000	<25.000

Tabelle 9. Bewertungsskala für Laboranomalien

Chemie	Mild (Grad 1)	Mäßig (Note 2)	Schwer (3. Klasse)	Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)
BUN – mg/dL	23 – 26	27 – 31	> 31	Erfordert eine Dialyse
Kreatinin – mg/dL	1,5 – 1,7	1,8 – 2,0	2.1 – 2.5	> 2,5 oder erfordert eine Dialyse
Alkalisch Phosphat – um den Faktor erhöhen	1,1 – 2,0 x ULN	2,1 – 3,0 x ULN	3,1 – 10 x ULN	> 10 x ULN
Leberfunktionstest – ALT, AST um den Faktor erhöhen	1,1 – 2,5 x ULN	2,6 – 5,0 x ULN	5,1 – 10 x ULN	> 10 x ULN
Bilirubin – wann begleitet durch jede Erhöhung des Leberfunktionstests – Erhöhung um den Faktor	1,1 – 1,25 x ULN	1,26 – 1,5 x ULN	1,51 – 1,75 x ULN	> 1,75 x ULN
Bilirubin – wann Leberfunktionstest ist normal – Erhöhung um Faktor	1,1 – 1,5 x ULN	1,6 – 2,0 x ULN	2,0 – 3,0 x ULN	> 3,0 x ULN

Abkürzungen: ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; BUN = Blut-Harnstoff-Stickstoff; ULN = Obergrenze des Normalwerts; WBC = weiße Blutkörperchen.

10.3. Anhang 3: Unerwünschte Ereignisse: Definitionen und Verfahren zur Aufzeichnung, Bewertung, Nachverfolgung und Berichterstattung

10.3.1. Definition von AE

AE-Definition
• Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten oder Teilnehmer einer klinischen Studie, das zeitlich mit der Nutzung einer Studienintervention verbunden ist, unabhängig davon, ob es als mit der Studienintervention in Zusammenhang stehend angesehen wird oder nicht. • HINWEIS: Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefundes), Symptom oder jede Krankheit (neu oder verschlimmert) sein, die zeitlich mit der Verwendung einer Studienintervention verbunden ist.

Veranstaltungen<u>Treffen</u> die AE-Definition
• Alle abnormalen Labortestergebnisse (Hämatologie, klinische Chemie oder Urinanalyse) oder andere Sicherheitsbewertungen (z. B. EKG, radiologische Scans, Vitalzeichenmessungen), einschließlich solcher, die sich gegenüber dem Ausgangswert verschlechtern, werden nach medizinischer und wissenschaftlicher Beurteilung durch den Prüfer als klinisch bedeutsam angesehen Alle abnormalen Labortestergebnisse, die eine der folgenden Bedingungen erfüllen, müssen als UE erfasst werden: • Ist mit begleitenden Symptomen verbunden.   • Erfordert zusätzliche diagnostische Tests oder einen medizinischen/chirurgischen Eingriff.   • Führt zu einer Änderung der Studiendosierung (außerhalb etwaiger protokollspezifischer Dosisanpassungen) oder zum Abbruch der Studie, einer erheblichen zusätzlichen begleitenden medikamentösen Behandlung oder einer anderen Therapie. • Verschlimmerung einer chronischen oder intermittierenden Vorerkrankung, einschließlich einer Zunahme der Häufigkeit und/oder Intensität der Erkrankung. • Nach der Verabreichung der Studienintervention wurden neue Erkrankungen entdeckt oder diagnostiziert, auch wenn diese bereits vor Beginn der Studie vorhanden waren. • Anzeichen, Symptome oder klinische Folgen einer vermuteten Arzneimittelwechselwirkung. • Anzeichen, Symptome oder klinische Folgen einer vermuteten Überdosierung einer der Studieninterventionen oder einer Begleitmedikation. Eine Überdosierung an sich wird nicht als UE/SAE gemeldet, es sei denn, es handelt sich um eine absichtlich eingenommene Überdosis suizidale/selbstverletzende Absicht. Solche Überdosierungen sollten unabhängig von den Folgen gemeldet werden.

VeranstaltungenNICHT Erfüllung der AE-Definition
• Alle klinisch signifikanten abnormalen Laborbefunde oder andere abnormale Sicherheitsbeurteilungen, die mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen, es sei denn, der Prüfer beurteilt sie als schwerwiegender als für den Zustand des Teilnehmers erwartet. • Die untersuchte Krankheit/Störung oder erwartetes Fortschreiten, Anzeichen oder Symptome der untersuchten Krankheit/Störung, es sei denn, sie sind schwerwiegender als für den Zustand des Teilnehmers erwartet. • Medizinischer oder chirurgischer Eingriff (z. B. Endoskopie, Appendektomie): Der Zustand, der zu dem Eingriff führt, ist die UE. • Situationen, in denen kein unerwünschtes medizinisches Ereignis eingetreten ist (soziale und/oder bequeme Einweisung in ein Krankenhaus). • Erwartete tägliche Schwankungen bereits bestehender Krankheiten oder Zustände, die zu Beginn der Studie vorhanden oder festgestellt wurden und sich nicht verschlimmern.

10.3.2. Definition von SAE

Wenn ein Ereignis gemäß der oben genannten Definition kein UE ist, kann es sich auch dann nicht um ein SUE handeln, wenn schwerwiegende Bedingungen erfüllt sind (z. B. Krankenhausaufenthalt aufgrund von Anzeichen/Symptomen der untersuchten Krankheit, Tod aufgrund des Fortschreitens der Krankheit).

Ein SUE ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei jeder Dosis:
A. Führt zum Tod
B. Ist lebensgefährlich Der Begriff „lebensbedrohlich“ in der Definition von „schwerwiegend“ bezieht sich auf ein Ereignis, bei dem der Teilnehmer zum Zeitpunkt des Ereignisses in Lebensgefahr war. Es bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tod hätte führen können, wenn es schwerwiegender gewesen wäre.
C. Erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts Im Allgemeinen bedeutet ein Krankenhausaufenthalt, dass der Teilnehmer im Krankenhaus oder auf der Notaufnahme zur Beobachtung und/oder Behandlung festgehalten wurde (in der Regel mit mindestens einer Übernachtung), die in der Arztpraxis oder ambulanten Umgebung nicht angemessen gewesen wäre. Komplikationen, die während eines Krankenhausaufenthaltes auftreten, sind UE. Wenn eine Komplikation den Krankenhausaufenthalt verlängert oder andere schwerwiegende Kriterien erfüllt, handelt es sich um ein schwerwiegendes Ereignis. Bei Zweifeln, ob ein „Krankenhausaufenthalt“ stattgefunden hat oder notwendig war, sollte die UE als schwerwiegend angesehen werden.

Ein Krankenhausaufenthalt zur elektiven Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung, die sich gegenüber dem Ausgangswert nicht verschlechtert hat, gilt nicht als UE.

D. Führt zu einer dauerhaften Behinderung/Unfähigkeit

- Unter Behinderung versteht man eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit einer Person, normale Lebensfunktionen wahrzunehmen.
- Diese Definition soll nicht Erfahrungen von relativ geringer medizinischer Bedeutung umfassen, wie unkomplizierte Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Grippe und Unfalltrauma (z. B. verstauchter Knöchel), die die Alltagsfunktionen beeinträchtigen oder verhindern können, aber keine wesentliche Bedeutung darstellen Störung.

e. Ist eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler

F. Andere Situationen:

- Bei der Entscheidung, ob die SUE-Meldung in anderen Situationen angemessen ist, wie z. B. bei wichtigen medizinischen Ereignissen, die möglicherweise nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder zum Tod oder zur Krankenhauseinweisung führen, aber den Teilnehmer gefährden können oder zur Vorbeugung einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern, sollte medizinisches oder wissenschaftliches Urteilsvermögen angewendet werden eines der anderen in der obigen Definition aufgeführten Ergebnisse. Diese Ereignisse sollten normalerweise als schwerwiegend angesehen werden.
- Beispiele für solche Ereignisse sind invasive oder bösartige Krebserkrankungen, intensive Behandlung in der Notaufnahme oder zu Hause wegen allergischem Bronchospasmus, Blutdyskrasien oder Krämpfe, die nicht zu einer Krankenhauseinweisung führen, oder die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder eines Drogenmissbrauchs.
- Der Verdacht einer Übertragung eines infektiösen Erregers, ob pathogen oder nicht pathogen, über ein Pfizer-Produkt gilt als schwerwiegend. Das Ereignis kann aufgrund klinischer Symptome oder Laborbefunde vermutet werden, die auf eine Infektion bei einem Patienten hinweisen, der einem Pfizer-Produkt ausgesetzt war. Die Begriffe „Verdacht auf Übertragung“ und „Übertragung“ gelten als synonym. Diese Fälle gelten als unerwartet und werden vom Pharmakovigilanz-Personal als schwerwiegende beschleunigte Fälle behandelt. Gegebenenfalls kommen solche Fälle auch als Produktmängel in Betracht.

10.3.3. Aufzeichnung/Berichterstattung und Nachverfolgung von UEs und/oder SAEs

AE- und SAE-Aufzeichnung/Berichterstellung

Die folgende Tabelle fasst die Anforderungen für die Aufzeichnung unerwünschter Ereignisse im CRF und für die Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Vaccine SAE Report Form an Pfizer Safety zusammen. Diese Anforderungen werden für drei Arten von Ereignissen beschrieben: (1) SAEs; (2) nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE); und (3) Exposition gegenüber der untersuchten Studienintervention während der Schwangerschaft oder Stillzeit sowie berufliche Exposition.

Es ist zu beachten, dass das Vaccine SAE Report Form zur Meldung von SAE-Informationen nicht mit der AE-Seite des CRF identisch ist. Wenn dieselben Daten erfasst werden, müssen die Formulare einheitlich ausgefüllt werden. UE sollten unter Verwendung präziser medizinischer Terminologie erfasst werden und derselbe UE-Begriff sollte sowohl im CRF als auch im Vaccine SAE Report Form für die Meldung von SAE-Informationen verwendet werden.

Sicherheitsveranstaltung	Aufgenommen im CRF	Wird innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden auf dem SAE-Berichtsformular für Impfstoffe an Pfizer Safety gemeldet
SAE	Alle	Alle
Unseriöses AE	Alle	Keiner
Exposition gegenüber der untersuchten Studienintervention während der Schwangerschaft oder Stillen und Exposition durch Beruf	Alle UE/SAEs im Zusammenhang mit der Exposition während Schwangerschaft oder Stillzeit Berufliche Expositionen werden nicht erfasst.	Alle (und EDV-Ergänzungsformular zur EDV) Hinweis: Berücksichtigen Sie alle SAEs im Zusammenhang mit der Exposition während der Schwangerschaft oder Stillen. Berücksichtigen Sie alle UE/SAE im Zusammenhang mit beruflicher Exposition.

- Wenn ein UE/SAE auftritt, liegt es in der Verantwortung des Prüfers, die gesamte Dokumentation (z. B. Fortschrittsberichte des Krankenhauses, Laborberichte und Diagnoseberichte) im Zusammenhang mit dem Ereignis zu überprüfen.
- Der Prüfer erfasst dann alle relevanten AE/SAE-Informationen im CRF.
- Es ist**nicht**Es ist akzeptabel, dass der Prüfer Fotokopien der Krankenakten des Teilnehmers an Pfizer Safety sendet, anstatt die Seite „Vaccine SAE Report Form/AE/SAE CRF“ auszufüllen.
- Es kann vorkommen, dass Pfizer Safety für bestimmte Fälle Kopien von Krankenakten anfordert. In diesem Fall sind alle Teilnehmerkennungen mit der

Mit Ausnahme der Teilnehmernummer werden die Kopien der Krankenakten vor der Übermittlung an Pfizer Safety geschwärzt.

- Der Prüfer wird versuchen, anhand von Anzeichen, Symptomen und/oder anderen klinischen Informationen eine Diagnose des Ereignisses zu erstellen. Wann immer möglich, wird die Diagnose (nicht die einzelnen Anzeichen/Symptome) als UE/SAE dokumentiert.

Beurteilung der Intensität

Der Prüfer wird für jedes während der Studie gemeldete UE und SAE eine Bewertung der Intensität vornehmen und es einer der folgenden Kategorien zuordnen:

GRAD	Falls auf der AE-Seite des CRF erforderlich, verwendet der Prüfer die Adjektive MILD, MÄSSIG, SCHWER oder LEBENSBEDROHLICH, um die maximale Intensität des UE zu beschreiben. Aus Gründen der Konsistenz werden diese Intensitätsstufen wie folgt definiert:	
1	LEICHT	Beeinträchtigt nicht die normale Funktion des Teilnehmers.
2	MÄSSIG	Beeinträchtigt bis zu einem gewissen Grad die normale Funktion des Teilnehmers.
3	SCHWER	Beeinträchtigt die normale Funktion des Teilnehmers erheblich.
4	LEBENSBEDROHLICH	Lebensbedrohliche Folgen; dringendes Eingreifen angezeigt.

Beurteilung der Kausalität

- Der Prüfer ist verpflichtet, den Zusammenhang zwischen Studienintervention und jedem Auftreten jedes UE/SAE zu beurteilen.
- Eine „vernünftige Möglichkeit“ einer Beziehung bedeutet, dass es Fakten, Beweise und/oder Argumente gibt, die auf einen Kausalzusammenhang hindeuten, und dass ein Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden kann.
- Der Prüfer wird klinisches Urteilsvermögen nutzen, um die Beziehung zu bestimmen.
- Alternative Ursachen wie Grunderkrankung(en), Begleittherapie und andere Risikofaktoren sowie der zeitliche Zusammenhang des Ereignisses mit der Verabreichung der Studienintervention werden berücksichtigt und untersucht.

- Der Prüfer wird bei seiner Beurteilung auch die IB- und/oder Produktinformationen für vermarktete Produkte heranziehen.

- Für jedes AE/SAE der Prüfer**muss** Dokumentieren Sie im ärztlichen Attest, dass er/sie die UE/SAE überprüft und eine Einschätzung der Kausalität abgegeben hat.

- Es kann Situationen geben, in denen ein SUE aufgetreten ist und der Prüfer nur über minimale Informationen verfügt, die er in den ersten Bericht an den Sponsor aufnehmen kann. Jedoch,**Es ist sehr wichtig, dass der Prüfer vor der ersten Übermittlung der SAE-Daten an den Sponsor immer eine Kausalitätsbeurteilung für jedes Ereignis vornimmt.**

- Der Prüfer kann seine/ihre Meinung zur Kausalität im Lichte der Folgeinformationen ändern und einen SAE-Folgebericht mit der aktualisierten Kausalitätsbewertung senden.

- Die Kausalitätsbeurteilung ist eines der Kriterien, die bei der Festlegung regulatorischer Meldepflichten herangezogen werden.

- Wenn der Prüfer nicht weiß, ob die Studienintervention das Ereignis verursacht hat, wird das Ereignis zu Berichtszwecken gemäß der Definition des Sponsors als „im Zusammenhang mit der Studienintervention" behandelt. Wenn der Prüfer außerdem feststellt, dass ein SAE mit Studienverfahren verbunden ist, muss der Prüfer diesen Kausalzusammenhang in den Quelldokumenten und im CRF vermerken und eine solche Bewertung im entsprechenden Abschnitt des Impfstoff-SAE-Berichtsformulars und in Übereinstimmung mit dem melden SAE-Meldepflichten.

Nachverfolgung von UEs und SAEs

- Der Prüfer ist verpflichtet, bei ärztlicher Indikation oder auf Wunsch des Sponsors ergänzende Messungen und/oder Auswertungen durchzuführen oder zu veranlassen, um die Art und/oder Kausalität des UE oder SUE möglichst vollständig aufzuklären. Dies kann zusätzliche Labortests oder Untersuchungen, histopathologische Untersuchungen oder die Konsultation anderer Gesundheitsdienstleister umfassen.

- Wenn ein Teilnehmer während der Teilnahme an der Studie oder während eines anerkannten Nachbeobachtungszeitraums stirbt, stellt der Prüfer Pfizer Safety eine Kopie aller Obduktionsbefunde einschließlich der Histopathologie zur Verfügung.

- Neue oder aktualisierte Informationen werden im ursprünglich ausgefüllten CRF erfasst.

- Der Prüfer übermittelt dem Sponsor alle aktualisierten SAE-Daten innerhalb von 24 Stunden nach Erhalt der Informationen.

10.3.4. Meldung von SAEs

SAE-Meldung an Pfizer Safety über das SAE-Meldeformular für Impfstoffe
• Die Faxübertragung des Vaccine SAE Report Form ist die bevorzugte Methode zur Übermittlung dieser Informationen an Pfizer Safety. • In Fällen, in denen das Fax nicht funktioniert, ist eine telefonische Benachrichtigung mit einer Kopie des Vakzine-SAE-Berichtsformulars per Post oder Kurierdienst akzeptabel. • Die telefonische Erstbenachrichtigung ersetzt nicht die Notwendigkeit, dass der Prüfer die Seiten des Impfstoff-SAE-Berichtsformulars innerhalb der festgelegten Berichtsfristen ausfüllt und unterschreibt.

10.4. Anhang 4: Hinweise zur Empfängnisverhütung

10.4.1. Kriterien für die reproduktive Einbeziehung männlicher Teilnehmer

Männliche Teilnehmer sind zur Teilnahme berechtigt, wenn sie während des Interventionszeitraums und für mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienintervention den folgenden Anforderungen zustimmen, was der Zeit entspricht, die erforderlich ist, um das reproduktive Sicherheitsrisiko der Studienintervention(en) zu beseitigen:

- Verzichten Sie auf eine Samenspende.

PLUS entweder**:**

- Vermeiden Sie heterosexuellen Verkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter als bevorzugten und üblichen Lebensstil (langfristige und dauerhafte Abstinenz) und verpflichten Sie sich, abstinent zu bleiben.

ODER

- Sie müssen der Verwendung eines Kondoms für den Mann zustimmen, wenn Sie Aktivitäten ausführen, bei denen Ejakulat an eine andere Person weitergegeben werden kann.

- Zusätzlich zur Verwendung von Kondomen für Männer kann bei WOCBP-Partnern männlicher Teilnehmer eine hochwirksame Verhütungsmethode in Betracht gezogen werden (siehe Liste der hochwirksamen Methoden unten in).Abschnitt 10.4.4).

10.4.2. Kriterien für die reproduktive Einbeziehung weiblicher Teilnehmer

Eine weibliche Teilnehmerin ist teilnahmeberechtigt, wenn sie nicht schwanger ist oder stillt und mindestens eine der folgenden Bedingungen zutrifft:

- Ist kein WOCBP (siehe Definitionen unten in).Abschnitt 10.4.3).

ODER

- Ist ein WOCBP und verwendet einakzeptabel Verhütungsmethode wie unten beschrieben während des Interventionszeitraums (mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienintervention). Der Prüfer sollte die Wirksamkeit der Verhütungsmethode im Verhältnis zur ersten Dosis der Studienintervention bewerten.

Der Prüfer ist für die Überprüfung der Krankengeschichte, der Menstruationsgeschichte und der jüngsten sexuellen Aktivitäten verantwortlich, um das Risiko für die Einbeziehung einer Frau mit einer frühen, unerkannten Schwangerschaft zu verringern.

10.4.3. Frau im gebärfähigen Alter

Eine Frau gilt nach der Menarche und bis zur Postmenopause als fruchtbar, sofern sie nicht dauerhaft unfruchtbar ist (siehe unten).

Wenn die Fruchtbarkeit unklar ist (z. B. Amenorrhoe bei Jugendlichen oder Sportlern) und ein Menstruationszyklus vor der ersten Dosis der Studienintervention nicht bestätigt werden kann, sollte eine zusätzliche Bewertung in Betracht gezogen werden.

Frauen in den folgenden Kategorien sindnicht berücksichtigt WOCBP:

1. Prämenarchal.

2. Prämenopausale Frau mit einer der folgenden Eigenschaften:

- Dokumentierte Hysterektomie;
- Dokumentierte bilaterale Salpingektomie;
- Dokumentierte bilaterale Oophorektomie.

Bei Personen mit dauerhafter Unfruchtbarkeit aufgrund einer anderen als der oben genannten medizinischen Ursache (z. B. Muller-Agenesie, Androgenunempfindlichkeit) sollte die Entscheidung über die Zulassung zur Studie im Ermessen des Prüfarztes liegen.

Hinweis: Die Dokumentation für jede der oben genannten Kategorien kann aus der Überprüfung der Krankenakten des Teilnehmers durch das Personal vor Ort, einer medizinischen Untersuchung oder einem Gespräch zur Krankengeschichte stammen. Die Dokumentationsmethode sollte in der Krankenakte des Studienteilnehmers vermerkt werden.

3. Frau nach der Menopause:

- Ein postmenopausaler Zustand ist definiert als 12 Monate lang keine Menstruation ohne alternative medizinische Ursache. Darüber hinaus a
  - Ein hoher FSH-Spiegel im postmenopausalen Bereich muss zur Bestätigung eines postmenopausalen Zustands bei Frauen unter 60 Jahren herangezogen werden, die keine hormonelle Empfängnisverhütung oder HRT anwenden.
  - Frauen, die eine Hormonersatztherapie erhalten und deren Menopausenstatus zweifelhaft ist, müssen eine der hochwirksamen hormonellen Verhütungsmethoden ohne Östrogen anwenden, wenn sie ihre Hormonersatztherapie während der Studie fortsetzen möchten. Andernfalls müssen sie die HRT abbrechen, um vor der Studieneinschreibung eine Bestätigung des postmenopausalen Status zu ermöglichen.

10.4.4. Verhütungsmethoden

Die Anwendung von Verhütungsmitteln durch Männer oder Frauen sollte im Einklang mit den örtlichen Verfügbarkeiten/Vorschriften bezüglich der Verwendung von Verhütungsmethoden für diejenigen stehen, die an klinischen Studien teilnehmen.

1. Implantierbare Hormonverhütung nur mit Gestagen und Hemmung des Eisprungs.

2. Intrauterinpessar.

3. Intrauterines Hormonfreisetzungssystem.

4. Bilateraler Tubenverschluss.

5. Vasektomierter Partner:

- Die Vasektomie des Partners ist eine hochwirksame Verhütungsmethode, sofern der Partner der einzige Sexualpartner der Frau im gebärfähigen Alter ist und die Abwesenheit von Spermien bestätigt wurde. Ist dies nicht der Fall, sollte zusätzlich eine hochwirksame Verhütungsmethode eingesetzt werden. Der Spermatogenesezyklus dauert etwa 90 Tage.

6. Kombinierte (östrogen- und gestagenhaltige) hormonelle Kontrazeption mit Ovulationshemmung:

- Oral;
- Intravaginal;
- Transdermal;
- Injizierbar.

7. Hormonverhütung nur mit Gestagen und Hemmung des Eisprungs:

- Oral;
- Injizierbar.

8. Sexuelle Abstinenz:

- Sexuelle Abstinenz gilt nur dann als hochwirksame Methode, wenn sie als Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr während des gesamten mit der Studienintervention verbundenen Risikozeitraums definiert ist. Die Zuverlässigkeit der sexuellen Abstinenz muss in Bezug auf die Dauer der Studie und den bevorzugten und üblichen Lebensstil des Teilnehmers bewertet werden.

9. Orale hormonelle Empfängnisverhütung nur mit Gestagen, wenn die Hemmung des Eisprungs nicht die primäre Wirkungsweise ist.

10. Kondome für Männer oder Frauen mit oder ohne Spermizid.

11. Gebärmutterhalskappe, Zwerchfell oder Schwamm mit Spermizid.

12. Eine Kombination aus einem Kondom für den Mann mit einer Gebärmutterhalskappe, einem Diaphragma oder einem Schwamm mit Spermizid (Doppelbarriere-Methode).

10.5. Anhang 5: Lebersicherheit: Empfohlene Maßnahmen und Folgebewertungen Mögliche Fälle von medikamenteninduzierter Leberschädigung

Menschen, die einer Droge ausgesetzt sind und keine Anzeichen einer Leberschädigung zeigen (bestimmt durch Erhöhungen der Transaminasen), werden als „Toleratoren“ bezeichnet, während Menschen, die eine vorübergehende Leberschädigung zeigen, sich aber anpassen, als „Adaptoren“ bezeichnet werden. Bei einigen Teilnehmern sind erhöhte Transaminasen ein Vorbote eines möglicherweise schwerwiegenderen Ergebnisses. Diese Teilnehmer können sich nicht anpassen und sind daher „anfällig“ für eine fortschreitende und schwere Leberschädigung, die allgemein als DILI bezeichnet wird. Teilnehmer, bei denen eine Transaminase-Erhöhung über 3 × ULN auftritt, sollten häufiger überwacht werden, um festzustellen, ob sie ein „Anpasser“ oder „anfällig“ sind.

LFTs sind nicht für alle Teilnehmer dieser Studie als routinemäßiges Sicherheitsüberwachungsverfahren erforderlich. Sollte ein Prüfer es jedoch für notwendig erachten, LFTs zu beurteilen, weil ein Teilnehmer klinische Anzeichen/Symptome aufweist, sollten solche LFT-Ergebnisse wie unten beschrieben verwaltet und befolgt werden.

In den meisten DILI-Fällen gehen Erhöhungen von AST und/oder ALT den TBili-Erhöhungen (>2 × ULN) um mehrere Tage oder Wochen voraus. Der Anstieg von TBili tritt typischerweise auf, während AST/ALT noch über das 3-fache des ULN erhöht ist/sind (dh die AST/ALT- und TBili-Werte werden in derselben Laborprobe erhöht sein). In seltenen Fällen können die AST/ALT-Werte bereits gesunken sein, wenn TBili-Erhöhungen festgestellt werden. Dieses Vorkommnis wird immer noch als potenzielles DILI angesehen. Daher gelten abnormale Erhöhungen von AST ODER ALT zusätzlich zu TBili, die die unten aufgeführten Kriterien erfüllen, als potenzielle DILI-Fälle (bewertet nach den Kriterien des Hy-Gesetzes) und sollten immer als wichtige medizinische Ereignisse angesehen werden, noch bevor alle anderen möglichen Ursachen einer Leberschädigung vorliegen ausgeschlossen worden.

Der Schwellenwert für Laboranomalien für einen potenziellen DILI-Fall hängt von den individuellen Ausgangswerten und Grunderkrankungen des Teilnehmers ab. Teilnehmer, die die folgenden Laboranomalien aufweisen, sollten als potenzielle DILI-Fälle (Hy-Gesetz) weiter untersucht werden, um die Ätiologie der abnormalen Laborwerte endgültig zu bestimmen:

- Teilnehmer mit AST/ALT- und TBili-Ausgangswerten im normalen Bereich, die sich anschließend mit AST- oder ALT-Werten >3 × ULN UND einem TBili-Wert vorstellen > 2 × ULN ohne Anzeichen einer Hämolyse und einem Wert für alkalische Phosphatase < 2 × ULN oder nicht verfügbar.

- Für Teilnehmer mit Ausgangs-AST**ODER**ALT**ODER**Bei TBili-Werten über dem ULN werden bei Bedarf die folgenden Schwellenwerte in der oben genannten Definition verwendet, je nachdem, welche Werte zu Beginn über dem ULN liegen:

  - Vorhandene AST- oder ALT-Grundwerte über dem Normalbereich: AST- oder ALT-Werte > 2-fache der Grundwerte UND > 3 × ULN; oder >8 × ULN (je nachdem, welcher Wert kleiner ist).

- Vorhandene TBili-Werte über dem Normalbereich: Der TBili-Spiegel ist gegenüber dem Ausgangswert um mindestens das 1-fache des ULN angestiegen**oder**wenn der Wert erreicht > 3 × ULN (je nachdem, welcher Wert kleiner ist).

Anstiege von AST/ALT und TBili im Abstand von mehr als einigen Wochen sollten individuell auf der Grundlage einer klinischen Beurteilung beurteilt werden; Jeder Fall, bei dem noch Unsicherheit darüber besteht, ob es sich um einen potenziellen Hy-Rechtsfall handelt, sollte mit dem Sponsor besprochen werden.

Der Teilnehmer sollte so schnell wie möglich, vorzugsweise innerhalb von 48 Stunden nach Bekanntwerden der abnormalen Ergebnisse, zum Untersuchungsort zurückkehren und untersucht werden. Diese Beurteilung sollte Labortests, eine detaillierte Anamnese und eine körperliche Untersuchung umfassen.

Zusätzlich zu wiederholten Messungen von AST, ALT und TBili bei Verdacht auf das Hy-Gesetz sollten zusätzliche Labortests Albumin, CK, direktes und indirektes Bilirubin, GGT, PT/INR, Gesamtgallensäuren und alkalische Phosphatase umfassen. Es sollte auch in Betracht gezogen werden, ein separates Röhrchen mit geronnenem Blut und ein gerinnungshemmendes Röhrchen mit Blut zu entnehmen, um bei Bedarf weitere Tests durchzuführen und zum Zeitpunkt der erkannten anfänglichen Anomalien weitere zeitgleiche Analysen durchzuführen, um die Ätiologie zu bestimmen. Eine detaillierte Anamnese, einschließlich relevanter Informationen, wie z. B. eine Überprüfung von Ethanol, Paracetamol/Paracetamol (entweder allein oder als zusammen formuliertes Produkt in verschreibungspflichtigen oder rezeptfreien Medikamenten), Freizeitdrogen, Verwendung und Konsum von Nahrungsergänzungsmitteln (Kräutern), Familienanamnese , Sexualgeschichte, Reisegeschichte, Kontaktgeschichte mit einer Person mit Gelbsucht, Operationen, Bluttransfusionen, Leber- oder allergische Erkrankungen in der Geschichte und mögliche berufliche Exposition gegenüber Chemikalien sollten erfasst werden. Weitere Tests auf akute Hepatitis-A-, B-, C-, D- und E-Infektionen sowie eine Bildgebung der Leber (z. B. Gallenwege) und die Entnahme von Serumproben zur Bestimmung der Paracetamol-/Paracetamol-Arzneimittel- und/oder Proteinadduktspiegel können gerechtfertigt sein.

Alle Fälle, bei denen bei Wiederholungstests nachgewiesen wurde, dass sie die oben definierten Laborkriterien der AST/ALT- und TBili-Erhöhung erfüllen, sollten als potenzielle DILI-Fälle (Hy-Gesetz) betrachtet werden, wenn noch kein anderer Grund für die LFT-Anomalien gefunden wurde.**Solche potenziellen DILI-Fälle (Hy-Gesetz) sind als SAEs zu melden, unabhängig von der Verfügbarkeit aller Ergebnisse der Untersuchungen, die zur Bestimmung der Ätiologie der LFT-Anomalien durchgeführt wurden.**

Ein potenzieller DILI-Fall (Hy-Gesetz) wird erst dann zu einem bestätigten Fall, wenn alle Ergebnisse angemessener Untersuchungen vorliegen und eine alternative Ätiologie ausgeschlossen wurden.

10.6. Anhang 6: Abkürzungen

Im Folgenden finden Sie eine Liste der Abkürzungen, die im Protokoll verwendet werden dürfen.

Abkürzung	Begriff
2019-nCoV	neuartiges Coronavirus 2019
Abs	absolut (inAnlage 2)
AE	unerwünschtes Ereignis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
β-hCG	beta-humanes Choriongonadotropin
BMI	Body-Mass-Index
BRÖTCHEN	Blutharnstoffstickstoff
CBER	Zentrum für Biologika-Bewertung und -Forschung
CDC	Zentren für die Kontrolle und Prävention von Krankheiten (USA)
CFR	Code of Federal Regulations
CI	Konfidenzintervall
CIOMS	Rat für internationale Organisationen der medizinischen Wissenschaften
CLIA	Änderungen zur Verbesserung des klinischen Labors
GEMAHLIN	Konsolidierte Standards für die Berichterstattung über Studien
COVID 19	Coronavirus Krankheit 2019
CRF	Fallberichtsformular
CRO	Auftragsforschungsorganisation
CSR	klinischer Studienbericht
CT	Computertomographie
DBP	Diastolischer Blutdruck
DILI	arzneimittelbedingte Leberschädigung
DMC	Datenüberwachungsausschuss
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DU	Dosiereinheit
EC	Ethikkommission
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
eCRF	elektronisches Fallberichtsformular
E-Tagebuch	elektronisches Tagebuch
EDV	Exposition während der Schwangerschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EU	europäische Union
EUA	Notfallgenehmigung
EudraCT	Europäische Datenbank für klinische Studien
FDA	Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde
FiO_2	Anteil des eingeatmeten Sauerstoffs
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GCP	Gute klinische Praxis

Abkürzung	Begriff
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GMC	geometrische mittlere Konzentration
GMFR	geometrischer mittlerer Faltenanstieg
GMR	geometrisches Mittelverhältnis
mittlere Greenwich-Zeit	geometrischer mittlerer Titer
HBc Ab	Hepatitis-B-Core-Antikörper
HBe	Hepatitis B e
HBeAg	Hepatitis-B-e-Antigen
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HCV-Ab	Hepatitis-C-Virus-Antikörper
HIPAA	Gesetz über die Portabilität und Rechenschaftspflicht von Krankenversicherungen
HIV	menschlicher Immunschwächevirus
Personalwesen	Pulsschlag
HRT	Hormonersatztherapie
IA	Zwischenanalyse
IB	Broschüre für Ermittler
ICD	Einverständniserklärung
ICH	Internationaler Rat für Harmonisierung
Intensivstation	Intensivstation
AUSWEIS	Identifikation
Ich G	Immunoglobulin
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IMP	Prüfpräparat
IND	neues Prüfpräparat
INR	internationales normalisiertes Verhältnis
IP-Handbuch	Handbuch für Prüfprodukte
IPAL	Prüfprotokoll zur Produktverantwortung
IRB	institutionelles Prüfungsgremium
IRC	interner Prüfungsausschuss
IRR	Krankheitsquote
IRT	interaktive Reaktionstechnologie
ISO	Internationale Standardisierungsorganisation
IV	intravenös(ly)
IWR	interaktive webbasierte Antwort
LFT	Leberfunktionstest
LL	untere Grenze
LLOQ	untere Bestimmungsgrenze
LNP	Lipid-Nanopartikel
LPX	Lipoplex

Abkürzung	Begriff
BESCHÄDIGEN	zufällig vermisst
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mittleres Korpuskularvolumen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Tätigkeiten
MERS	Atemwegssyndrom im Nahen Osten
MIS-C	Multisystem-Entzündungssyndrom bei Kindern
modRNA	Nukleosid-modifizierte Messenger-Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
N	SARS-CoV-2-Nukleoprotein
N / A	unzutreffend
NAAT	Nukleinsäureamplifikationstest
Nicht-S	Non-Spike-Protein
P2 S	SARS-CoV-2 voller Länge, P2-Mutante, Präfusions-Spike-Glykoprotein
PaO_2	Partialdruck von Sauerstoff, arteriell
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PI	Hauptermittler
POS	Erfolgswahrscheinlichkeit
PSA	persönliche Schutzausrüstung
PT	Prothrombin-Zeit
RBC	rote Blutkörperchen
RBD	Rezeptor-bindende Domäne
RCDC	umgekehrte kumulative Verteilungskurve
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Atemfrequenz
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
RT-PCR	Reverse Transkription-Polymerase-Kettenreaktion
S1	Spike-Protein-S1-Untereinheit
SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SAFT	statistischer Analyseplan
saRNA	selbstverstärkende Boten-Ribonukleinsäure
SARS	schweres akutes respiratorisches Syndrom
SARS-CoV-2	schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2
SBP	systolischer Blutdruck
SoA	Zeitplan der Aktivitäten
SOP	Standardverfahren
SpO_2	Sauerstoffsättigung, gemessen durch Pulsoximetrie
SRSD	einziges Referenz-Sicherheitsdokument
SUSAR	vermutete unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung
Noch offen	bestimmt werden
TBili	Gesamt-Bilirubin
ULN	Obergrenze des Normalwerts

Abkürzung	Begriff
uRNA	unmodifizierte Boten-Ribonukleinsäure
UNS	Vereinigte Staaten
vax	Impfung
VE	Wirksamkeit des Impfstoffs
WBC	Weiße Blut Zelle
WER	Weltgesundheitsorganisation
WOCBP	Frau/Frauen im gebärfähigen Alter

10.7. Anhang 7: Stopp- und Warnregeln für Enhanced COVID-19

In Phase 2/3 wird das nicht verblindete Team, das das DMC (Meldeteam) unterstützt, einschließlich eines nicht verblindeten medizinischen Monitors, Fälle von schwerem COVID-19 überprüfen, sobald sie eingehen, und mindestens wöchentlich unerwünschte Ereignisse auf weitere potenzielle Fälle von schwerem COVID überprüfen -19 und wird das DMC kontaktieren, falls die Stoppregel oder eine Warnung erfüllt ist. Insbesondere wird das unverblindete Berichtsteam den DMC-Vorsitzenden kontaktieren, der dann so schnell wie möglich das gesamte DMC einberufen wird. Das DMC prüft zum Zeitpunkt der Überprüfung alle verfügbaren Sicherheits- und/oder Wirksamkeitsdaten. Das DMC wird Pfizer eine der folgenden Empfehlungen aussprechen: Die endgültige Empfehlung zurückhalten, bis weitere Informationen/ Daten bereitgestellt werden, die Studie wie geplant fortsetzen, die Studie ändern und fortführen oder die Studie beenden. Die endgültige Entscheidung über die Annahme oder Ablehnung der Empfehlung des Ausschusses liegt beim Pfizer-Management und wird dem Ausschussvorsitzenden schriftlich mitgeteilt.

Das nicht verblindete Team kann jederzeit mit dem DMC-Vorsitzenden besprechen, ob das DMC Fälle auf ein negatives Ungleichgewicht der Fälle von COVID-19 und/oder schwerem COVID-19 zwischen der Impfstoff- und der Placebogruppe überprüfen sollte (sieheAbschnitt 9.6). Darüber hinaus wird zum Zeitpunkt der Folgenabschätzungen nach der Ansammlung von mindestens 62, 92 und 120 Fällen die Anzahl schwerer COVID-19-Fälle in der Impfstoff- und Placebogruppe bewertet.

Die Stopp- und Alarmregeln werden wie folgt angewendet. Die Stoppregel wird ausgelöst, wenn die einseitige Wahrscheinlichkeit, die gleiche oder eine extremere Fallaufteilung zu beobachten, 5 % oder weniger beträgt, wenn die tatsächliche Inzidenz schwerer Erkrankungen bei Impfstoff- und Placebo-Teilnehmern gleich ist, und in diesem Fall werden Alarmkriterien ausgelöst Wahrscheinlichkeit liegt unter 11 %. Wenn die Gesamtzahl der schweren Fälle niedrig ist (15 oder weniger), wird das nicht verblindete Team, das das DMC unterstützt, außerdem die Warnregel umsetzen, wenn eine umgekehrte Fallaufteilung von 2:1 oder schlechter beobachtet wird. Zum Beispiel bei 3 Fällen 2:1, bei 4 Fällen 3:1 usw. Unter 15 Fällen ist diese Regel strenger als die Anforderung, dass die Wahrscheinlichkeit einer beobachteten nachteiligen Aufteilung oder schlimmer noch <11 % sein muss.

Die Stoppregel und die Alarmregeln sind in Tabelle 10 bzw. Tabelle 11 dargestellt, wenn die Gesamtzahl der schweren Fälle 20 oder weniger beträgt. Wenn es beispielsweise 7 schwere Fälle gibt, muss die negative Aufteilung 7:0 betragen, um die Studie zu stoppen, aber eine Aufteilung von 5:2 würde die Warnregel auslösen. Wenn es insgesamt 9 schwere Fälle gibt, löst eine nachteilige Aufteilung von 9:0 die Stoppregel aus, während eine Aufteilung von 6:3 oder schlechter die Alarmregel auslöst. Die Alarmregel kann bereits bei 2 Fällen ausgelöst werden, mit einer Aufteilung von 2:0.

Tabelle 10. Stoppregel: Die Registrierung wird gestoppt, wenn die Anzahl schwerer Fälle in der Impfstoffgruppe größer oder gleich dem vorgegebenen Stoppregelwert (S) ist.

Insgesamt schwere Fälle	Vorgegebener Stoppregelwert (S): Anzahl der zu stoppenden schweren Fälle in der Impfstoffgruppe	Wenn das wahre Verhältnis schwerer Fälle Zwischen der Impfstoff- und der Placebo-Gruppe beträgt das Verhältnis 1:1, die Wahrscheinlichkeit, dass S oder mehr im Impfstoff beobachtet werden Gruppe
4	4	N / A
5	5	3,13 %
6	6	1,56 %
7	7	0,78 %
8	7	3,52 %
9	8	1,95 %
10	9	1,07 %
11	9	3,27 %
12	10	1,93 %
13	10	4,61 %
14	11	2,87 %
15	12	1,76 %
16	12	3,84 %
17	13	2,45 %
18	13	4,81 %
19	14	3,18 %
20	15	2,07 %

Abkürzung: N/A = nicht anwendbar.

Tabelle 11. Warnregel: Weitere Maßnahmen werden ergriffen, wenn die Anzahl schwerer Fälle in der Impfstoffgruppe größer oder gleich dem vorgegebenen Warnregelwert (A) ist.

Gesamt Schwer Fälle	Vorgeben d Alarm Regelwert (A): Anzahl Schwer Fälle in der Impfstoff Gruppe zu Auslösen Weiter Aktion	Wenn das Wahre Verhältnis von Schlimme Fälle Zwischen den Impfstoff und Placebo Gruppen sind 1:1, Wahrscheinlichkeit eines Wesens Beobachtet in der Impfstoff Gruppe	Wenn das Wahre Verhältnis von Schlimme Fälle Zwischen den Impfstoff und Placebo Gruppen sind 1:1, Wahrscheinlichkeit von A oder mehr Sein Beobachtet in der Impfstoff Gruppe	Wenn das Wahre Verhältnis von Schlimme Fälle Zwischen den Impfstoff und Placebo Gruppen sind 2:1, Wahrscheinlichkeit von A oder mehr Sein Beobachtet in der Impfstoff Gruppe	Wenn das Wahre Verhältnis von Schlimme Fälle Zwischen den Impfstoff und Placebo Gruppen sind 3:1, Wahrscheinlichkeit von A oder mehr Sein Beobachtet in der Impfstoff Gruppe	Wenn das Wahre Verhältnis von Schlimme Fälle Zwischen den Impfstoff und Placebo Gruppen sind 4:1, Wahrscheinlichkeit von A oder mehr Sein Beobachtet in der Impfstoff Gruppe
2	2	25,00 %	25,00 %	44,49 %	56,25 %	64,00 %
3	2	37,50 %	50,00 %	74,12 %	84,38 %	89,60 %
4	3	25,00 %	31,25 %	59,32 %	73,83 %	81,92 %
5	4	15,63 %	18,75 %	46,16 %	63,28 %	73,73 %
6	4	23,44 %	34,38 %	68,10 %	83,06 %	90,11 %
7	5	16,41 %	22,66 %	57,14 %	75,64 %	85,20 %
8	6	10,94 %	14,45 %	46,90 %	67,85 %	79,69 %
9	6	16,41 %	25,39 %	65,11 %	83,43 %	91,44 %
10	7	11,72 %	17,19 %	56,02 %	77,59 %	87,91 %
11	8	8,06 %	11,33 %	47,35 %	71,33 %	83,89 %
12	8	12,08 %	19,38 %	63,25 %	84,24 %	92,74 %
13	9	8,73 %	13,34 %	55,31 %	79,40 %	90,09 %
14	10	6,11 %	8,98 %	47,66 %	74,15 %	87,02 %
15	10	9,16 %	15,09 %	61,94 %	85,16 %	93,89 %
16	11	6,67 %	10,51 %	54,81 %	81,03 %	91,83 %
17	12	4,72 %	7,17 %	47,88 %	76,53 %	89,43 %
18	13	3,27 %	4,81 %	41,34 %	71,75 %	86,71 %
19	13	5,18 %	8,35 %	54,43 %	82,51 %	93,24 %
20	14	3,70 %	5,77 %	48,06 %	78,58 %	91,33 %

10.8. Anhang 8: Kriterien für die Zulassung von Teilnehmern mit chronisch stabiler HIV-, HCV- oder HBV-Infektion

Potenzielle Teilnehmer mit einer chronisch stabilen HIV-, HCV- oder HBV-Infektion können für die Aufnahme in Betracht gezogen werden, wenn sie die folgenden jeweiligen Kriterien erfüllen.

Bekannte HIV-Infektion

- Bestätigte stabile HIV-Erkrankung, definiert als dokumentierte Viruslast <50 Kopien/ml und CD4-Zahl >200 Zellen/mm^3innerhalb von 6 Monaten vor der Einschreibung und unter stabiler antiretroviraler Therapie für mindestens 6 Monate.

Bekannte HCV-Infektion

- Chronische HCV-Infektion in der Anamnese mit Anzeichen einer anhaltenden virologischen Reaktion (definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA) für ≥12 Wochen nach der HCV-Behandlung oder ohne Anzeichen einer HCV-RNA-Virämie (nicht nachweisbare HCV-Viruslast).

Bekannte HBV-Infektion

Bestätigte inaktive chronische HBV-Infektion, definiert als seit ≥6 Monaten vorhandenes HBsAg und Folgendes:

- HBeAg-negativ, Anti-HBe-positiv
- Serum-HBV-DNA <2000 IU/ml
- Anhaltend normale ALT- und/oder AST-Werte
- Bei denjenigen, bei denen eine Leberbiopsie durchgeführt wurde, wurden Befunde gefunden, die das Fehlen einer signifikanten Nekroentzündung bestätigen.

11. REFERENZEN

1 Weltgesundheitsorganisation. Eröffnungsrede des WHO-Generaldirektors beim Medienbriefing zu COVID-19. Verfügbar unter: https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--- 11. März -2020. Veröffentlicht: 11. März 2020. Zugriff: 01. April 2020.

2 Weltgesundheitsorganisation. Lagebericht zur Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) – 70. In: Von den nationalen Behörden bis zum 30. März 2020 um 10:00 Uhr MEZ gemeldete Daten. Genf, Schweiz: Weltgesundheitsorganisation; 2020.

3 Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention. Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19): Informationen für Ärzte zu Prüftherapeutika für Patienten mit COVID-19. Verfügbar unter: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeuticoptions.html. Aktualisiert: 25. April 2020. Zugriff: 26. Juni 2020.

4 Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, et al. Neue Impfstofftechnologien zur Bekämpfung von Ausbruchssituationen. Front Immunol 2018;9:1963.

5 Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-basierte Therapeutika – Entwicklung einer neuen Medikamentenklasse. Nat Rev Drug Discov 2014;13(10):759-80.

6 BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH. CorVAC/BNT162-Forscherbroschüre. Mainz, Deutschland: BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH; 25. März 2020.

7 Feldman RA, Fuhr R, Smolenov I, et al. mRNA-Impfstoffe gegen H10N8- und H7N9-Influenzaviren mit pandemischem Potenzial sind immunogen und werden von gesunden Erwachsenen in randomisierten klinischen Phase-1-Studien gut vertragen. Impfstoff 2019;37(25):3326-34.

8 US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde. Leitfaden für die Industrie: Toxizitätsbewertungsskala für gesunde erwachsene und jugendliche Freiwillige, die an klinischen Studien zur Vorbeugung von Impfstoffen teilnehmen. Rockville, MD: Zentrum für Biologika-Bewertung und -Forschung; September 2007.

9 Agresti A. Einführung: Verteilungen und Inferenz für kategoriale Daten. In: Agresti A, Hrsg. Kategoriale Datenanalyse. 2. Aufl. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2002:1-35.

10 Miettinen O, Nurminen M. Vergleichende Analyse zweier Tarife. Stat Med 1985;4(2):213-26.



Protokoll C4591001

A PHASE 1/2, PLACEBO-KONTROLLIERT, RANDOMISIERT, BEOBACHTER-BLIND, Dosisfindungsstudie zur Beschreibung der Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und potenziellen Wirksamkeit von SARS-COV-2-RNA IMPFKANDIDATEN GEGEN COVID-19 BEI GESUNDEN ERWACHSENEN

Statistischer Analyseplan
(SAFT)

Ausführung: 1

Datum: 20. Mai 2020

TMF-Dokument-ID: 98.03

INHALTSVERZEICHNIS

LISTE DER TABELLEN

ANHÄNGE

1. VERSIONSVERLAUF

Tabelle 1. Zusammenfassung der Änderungen

Ausführung/ Datum	Zugehöriges Protokoll Änderung	Begründung	Spezifische Änderungen
1/ 20. Mai 2020	Protokolländerung 1 13. Mai 2020	N / A	N / A

2. EINFÜHRUNG

Dieses SAP stellt die detaillierte Methodik für zusammenfassende und statistische Analysen der in Studie C4591001 gesammelten Daten bereit. Dieses Dokument kann die im Protokoll dargelegten Pläne ändern; Allerdings werden alle größeren Änderungen der primären Endpunktdefinition oder ihrer Analyse auch in einer Protokolländerung berücksichtigt.

2.1. Studienziele, Endpunkte und Schätzungen

Die Schätzungen für jedes primäre, sekundäre und tertiäre/explorative Ziel sind in der folgenden Tabelle 2 beschrieben.

Bei den primären Sicherheitszielbewertungen werden fehlende E-Tagebuch-Daten nicht unterstellt. Fehlende AE-Daten werden gemäß den Sicherheitsregeln von Pfizer angerechnet. Weitere fehlende Informationen werden nicht in die Sicherheitsanalyse einbezogen.

Die Schätzungen zur Bewertung der Immunogenitätsziele basieren auf auswertbaren Populationen hinsichtlich der Immunogenität (sieheSektion 4zur Definition). Diese Schätzungen schätzen die Impfwirkung in einem hypothetischen Szenario ab, in dem die Teilnehmer die Studienpläne und Protokollanforderungen wie angewiesen befolgen. Fehlende Antikörperergebnisse werden nicht angerechnet. Immunogenitätsergebnisse, die unter dem LLOQ liegen, werden in der Analyse auf 0,5 × LLOQ gesetzt. Diese Berechnung kann jedoch auf der Grundlage zusätzlicher Daten aus dem Test angepasst werden.

Die Schätzungen zur Bewertung der Wirksamkeitsziele basieren auf auswertbaren Wirksamkeitspopulationen (sieheSektion 4zur Definition). Diese Schätzungen schätzen die Impfwirkung in einem hypothetischen Szenario ab, in dem die Teilnehmer die Studienpläne und Protokollanforderungen wie angewiesen befolgen. Fehlende Laborergebnisse zur Bestätigung einer COVID-19-Infektion werden nicht für die Primäranalyse berücksichtigt, die Imputation fehlender Daten für den Wirksamkeitsendpunkt kann jedoch als Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden.

Tabelle 2. Liste der primären, sekundären und tertiären/explorativen Ziele, Schätzungen und Endpunkte

Hauptziel	Schätzungen	Primäre Endpunkte
Beschreibung der Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile prophylaktischer BNT162-Impfstoffe bei gesunden Erwachsenen nach 1 oder 2 Dosen.	Bei Teilnehmern, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhielten und über Sicherheitsdaten nach einer Impfung berichtet wurden, betrug der Prozentsatz der Teilnehmer, die Folgendes meldeten: • Lokale Reaktionen bis zu 7 Tage nach jeder Dosis. • Systemische Ereignisse bis zu 7 Tage nach jeder Dosis. • UE von der Dosis 1 bis 1 Monat nach der letzten Dosis. • SUE von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis.	• Lokale Reaktionen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung). • Systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen und neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen). • AEs • SAEs
	Darüber hinaus ist in Sentinel-Kohorten ab Stufe 1 der Prozentsatz von Teilnehmer mit: • Abnormale hämatologische und chemische Laborwerte 1 und 7 Tage nach Dosis 1; und 7 Tage nach Dosis 2. • Einstufungsverschiebungen bei den hämatologischen und chemischen Laborbeurteilungen zwischen dem Ausgangswert und 1 und 7 Tagen nach Dosis 1; und vor Dosis 2 und 7 Tage nach Dosis 2.	Hämatologische und chemische Laborparameter, detailliert im Protokoll, Abschnitt 10.2.
Sekundäre Ziele	**Schätzungen**	**Sekundäre Endpunkte**
Beschreibung der Immunantworten, die durch prophylaktische BNT162-Impfstoffe bei gesunden Erwachsenen nach 1 oder 2 Dosen hervorgerufen werden.	Bei Teilnehmern, die zu den folgenden Zeitpunkten nach Erhalt der Studie die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer). Intervention: ***Sentinel-Kohorten der Stufe 1***: 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2. ***Nonsentinel-Kohorten der Stufe 1 und Kohorten der Stufe 2***: 21 Tage nach Dosis 1; 14 Tage und 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2.	

Tabelle 2. Liste der primären, sekundären und tertiären/explorativen Ziele, Schätzungen und Endpunkte

	Kohorte(n) der Stufe 3: 1, 12 und 24 Monate nach Dosis 2. • GMTs zu jedem Zeitpunkt. • GMFR von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung. • Anteil der Teilnehmer, die einen ≥4-fachen Anstieg von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung erreichen. • GMCs zu jedem Zeitpunkt. • GMFR von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung. • Anteil der Teilnehmer, die einen ≥4-fachen Anstieg von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung erreichen. • GMR, geschätzt durch das Verhältnis des GM der SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter zum GM der SARS-CoV-2-spezifischen Bindungsantikörperspiegel zu jedem Zeitpunkt.	SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter. SARS-CoV-2-S1-spezifische Bindungsantikörperspiegel und RBD-spezifische Bindungsantikörperspiegel. SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter. SARS-CoV-2-S1–spezifische Bindungsantikörperspiegel. SARS-CoV-2 RBD-spezifische Bindungsantikörperspiegel.
Bewertung der Wirksamkeit prophylaktischer BNT162-Impfstoffe gegen bestätigtes COVID-19.	Bei Teilnehmern, die nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer): 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo].	COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung.
Tertiäre/exploratorische Ziele	**Schätzungen**	**Tertiäre/explorative Endpunkte**
Um die Beziehung zwischen den serologischen SARS-CoV-2-Parametern zu beschreiben und: • NAAT-bestätigtes COVID-19. • Symptomatisches SARS-CoV-2 Infektion. • Asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion.		Nichtimpfstoffantigen-SARS-CoV-2-Antikörperspiegel.

2.2. Studiendesign

2.2.1. Gesamtkonzept

Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, beobachterblinde Phase-1/2-Studie zur Dosisfindung und Auswahl von Impfstoffkandidaten an gesunden Erwachsenen.

Die Studie wird die Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und potenzielle Wirksamkeit von bis zu vier verschiedenen SARS-CoV-2-RNA-Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 bewerten:

- Als 2-Dosis-Schema (im Abstand von 21 oder 60 Tagen) oder als Einzeldosis-Schema.
- In bis zu 3 verschiedenen Dosierungsstufen.
- In 3 Altersgruppen (18 bis 55 Jahre, 65 bis 85 Jahre und 18 bis 85 Jahre [geschichtet als ≤55 oder >55 Jahre])

Abhängig von den Sicherheits- und/oder Immunogenitätsdaten, die im Verlauf dieser Studie oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01) generiert wurden, ist es möglich, dass Gruppen mit der nächsthöheren Dosis begonnen werden, Gruppen möglicherweise nicht begonnen werden, Gruppen kann vorzeitig beendet werden und/oder es können Gruppen hinzugefügt werden, deren Dosis unter der niedrigsten angegebenen Dosis liegt oder die zwischen der niedrigsten und der höchsten angegebenen Dosis liegt.

Die Studie besteht aus 3 Phasen. Stufe 1: Ermittlung bevorzugter Impfstoffkandidaten, Dosisstufe(n), Anzahl der Dosen und Verabreichungsplan (wobei die ersten 15 Teilnehmer jeder Dosisstufe jedes Impfstoffkandidaten eine Sentinel-Kohorte bilden); Stufe 2: eine Phase mit erweiterter Kohorte; und Stufe 3; eine groß angelegte Phase mit endgültigem Kandidaten/Dosis. Diese Phasen und der Verlauf zwischen ihnen sind im Schema (Protokoll, Abschnitt 1.2) detailliert beschrieben.

Die Studie ist beobachterblind, da das äußere Erscheinungsbild der Prüfimpfstoffkandidaten und des Placebos unterschiedlich sein kann. Der Teilnehmer, der Prüfarzt, der Studienkoordinator und andere Mitarbeiter vor Ort werden verblindet. Am Studienort sind nur die Spender/Verwalter entblindet.

Um eine schnelle Überprüfung der Daten in Echtzeit zu ermöglichen, werden die Sponsorenmitarbeiter hinsichtlich der Impfstoffzuteilung für die Teilnehmer in Phase 1 und Phase 2 entlastet.

2.2.2. Bühne 1

Jede Gruppe (Impfstoffkandidat/Dosisstufe/Altersgruppe/Anzahl der Dosen) umfasst 15 Teilnehmer; 12 Teilnehmer erhalten nach dem Zufallsprinzip einen aktiven Impfstoff und 3 erhalten ein Placebo. Am 22. Tag erhalten diejenigen in 2-Dosis-Gruppen den gleichen Impfstoff wie am ersten Tag; Diejenigen in den Einzeldosisgruppen erhalten alle ein Placebo. Ausführliche Informationen zu allen potenziellen Gruppen in Stufe 1 finden Sie in Tabelle 3.

Tisch 3. Potenzielle Gruppen in Stufe 1

Gruppen	N	Altersgruppe (Jahre)	Dosis 1	Dosis 2
2-Dosis-Gruppen (Sentinel-Kohorten)			**Tag 1**	**Tag 22**
a-0.1-2-Y (Sentinel) [uRNA 0,1 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162a1 0,1 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162a1 0,1 µg (n=12) Placebo (n=3)
a-0,3-2-Y (Sentinel) [uRNA 0,3 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162a1 0,3 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162a1 0,3 µg (n=12) Placebo (n=3)
a-1-2-Y (Sentinel) [uRNA 1 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162a1 1 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162a1 1 µg (n=12) Placebo (n=3)
b1-10-2-Y (Sentinel) [modRNA 10 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162b1 10 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162b1 10 µg (n=12) Placebo (n=3)
b1-30-2-Y (Sentinel) [modRNA 30 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162b1 30 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162b1 30 µg (n=12) Placebo (n=3)
b1-100-2-Y (Sentinel) [modRNA 100 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162b1 100 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162b1 100 µg (n=12) Placebo (n=3)
b2-10-2-Y (Sentinel) [modRNA 10 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162b2 10 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162b2 10 µg (n=12) Placebo (n=3)
b2-30-2-Y (Sentinel) [modRNA 30 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162b2 30 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162b2 30 µg (n=12) Placebo (n=3)
b2-100-2-Y (Sentinel) [modRNA 100 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162b2 100 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162b2 100 µg (n=12) Placebo (n=3)
c-0.1-2-Y (Sentinel) [saRNA 0,1 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162c2 0,1 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162c2 0,1 µg (n=12) Placebo (n=3)
c-0.3-2-Y (Sentinel) [saRNA 0,3 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162c2 0,3 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162c2 0,3 µg (n=12) Placebo (n=3)
c-1-2-Y (Sentinel) [saRNA 1 µg (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162c2 1 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162c2 1 µg (n=12) Placebo (n=3)
a-0.1-2-O (Sentinel) [uRNA 0,1 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162a1 0,1 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162a1 0,1 µg (n=12) Placebo (n=3)
a-0,3-2-O (Sentinel) [uRNA 0,3 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162a1 0,3 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162a1 0,3 µg (n=12) Placebo (n=3)
a-1-2-O (Sentinel) [uRNA 1 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162a1 1 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162a1 1 µg (n=12) Placebo (n=3)
b1-10-2-O (Sentinel) [modRNA 10 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162b1 10 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162b1 10 µg (n=12) Placebo (n=3)
b1-30-2-O (Sentinel) [modRNA 30 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162b1 30 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162b1 30 µg (n=12) Placebo (n=3)
b1-100-2-O (Sentinel) [modRNA 100 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162b1 100 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162b1 100 µg (n=12) Placebo (n=3)
b2-10-2-O (Sentinel) [modRNA 10 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162b2 10 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162b2 10 µg (n=12) Placebo (n=3)
b2-30-2-O (Sentinel) [modRNA 30 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162b2 30 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162b2 30 µg (n=12) Placebo (n=3)
b2-100-2-O (Sentinel) [modRNA 100 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162b2 100 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162b2 100 µg (n=12) Placebo (n=3)
c-0,1-2-O (Sentinel) [saRNA 0,1 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162c2 0,1 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162c2 0,1 µg (n=12) Placebo (n=3)
c-0,3-2-O (Sentinel) [saRNA 0,3 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162c2 0,3 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162c2 0,3 µg (n=12) Placebo (n=3)

Tisch 3. Potenzielle Gruppen in Stufe 1

Gruppen	N	Altersgruppe (Jahre)	Dosis 1	Dosis 2
c-1-2-O (Sentinel) [saRNA 1 µg (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162c2 1 µg (n=12) Placebo (n=3)	BNT162c2 1 µg (n=12) Placebo (n=3)
Einzeldosisgruppen			**Tag 1**	**Tag 22**
Axt-1-Y [für Stufe 2 ausgewählte uRNA-Dosisstufen (1 Dosis)]	15	18 bis 55	BNT162a1 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)	Placebo (n=15)
b1-x-1-Y [modRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (1 Dosis)]	15	18 bis 55	BNT162b1 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)	Placebo (n=15)
b2-x-1-Y [modRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (1 Dosis)]	15	18 bis 55	BNT162b2 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)	Placebo (n=15)
cx-1-Y [saRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (1 Dosis)]	15	18 bis 55	BNT162c2 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)	Placebo (n=15)
Axt-1-O [für Stufe 2 ausgewählte uRNA-Dosisstufen (1 Dosis)]	15	65 bis 85	BNT162a1 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)	Placebo (n=15)
b1-x-1-O [modRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (1 Dosis)]	15	65 bis 85	BNT162b1 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)	Placebo (n=15)
b2-x-1-O [modRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (1 Dosis)]	15	65 bis 85	BNT162b2 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)	Placebo (n=15)
cx-1-O [saRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (1 Dosis)]	15	65 bis 85	BNT162c2 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)	Placebo (n=15)
2-Dosis-Gruppen (längerer Zeitplan)			**Tag 1**	**Tag 61**
Axt-2L-Y [für Stufe 2 ausgewählte uRNA-Dosisstufen (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162a1 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)	BNT162a1 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)
b1-x-2L-Y [modRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162b1 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)	BNT162b1 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)
b2-x-2L-Y [modRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162b2 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)	BNT162b2 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)
cx-2L-Y [saRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (2 Dosen)]	15	18 bis 55	BNT162c2 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)	BNT162c2 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)
Axt-2L-O [für Stufe 2 ausgewählte uRNA-Dosisstufen (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162a1 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)	BNT162a1 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)
b1-x-2L-O [modRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162b1 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)	BNT162b1 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)
b2-x-2L-O	15	65 bis 85	BNT162b2 Noch offen (n=12)	BNT162b2 Noch offen (n=12)

Tisch 3. Potenzielle Gruppen in Stufe 1

Gruppen	N	Altersgruppe (Jahre)	Dosis 1	Dosis 2
[modRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (2 Dosen)]			Placebo (n=3)	Placebo (n=3)
cx-2L-O [saRNA-Dosisstufe(n) ausgewählt für Stufe 2 (2 Dosen)]	15	65 bis 85	BNT162c2 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)	BNT162c2 Noch offen (n=12) Placebo (n=3)

Abkürzungen: modRNA = Nukleosid-modifizierte Messenger-Ribonukleinsäure; saRNA = selbstverstärkende Messenger-Ribonukleinsäure; TBD = noch festzulegen; uRNA = unmodifizierte Messenger-Ribonukleinsäure.

Für jeden Impfstoffkandidaten/jede Dosisstufe/Altersgruppe bilden die 15 Teilnehmer, die nach dem Zufallsprinzip in jede 2-Dosen-Gruppe eingeteilt werden, eine Sentinel-Kohorte, für die Folgendes gilt:

- Zusätzliche Sicherheitsbewertungen (siehe Protokoll, Abschnitt 8.2)
- Kontrollierte Einschreibung:
  - Am ersten Tag können nicht mehr als 5 Teilnehmer (4 aktive, 1 Placebo) geimpft werden.
  - Die ersten 5 Teilnehmer müssen nach der Impfung mindestens 4 Stunden lang vom Personal vor Ort verblindet auf etwaige akute Reaktionen beobachtet werden.
  - Die Impfung der übrigen Teilnehmer beginnt frühestens 24 Stunden nach Erhalt der Impfung des fünften Teilnehmers.
- Anwendung von Stoppregeln.
- IRC-Überprüfung der Sicherheitsdaten, um eine Eskalation auf die nächste Dosisstufe zu bestimmen.
  - Die Eskalation zwischen den Dosisstufen in der Altersgruppe der 18- bis 55-Jährigen basiert auf einer IRC-Überprüfung der Sicherheitsdaten dieser Studie und/oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01) mindestens 7 Tage nach Dosis 1.
  - Die Eskalation zwischen den Dosisstufen in der Altersgruppe der 65- bis 85-Jährigen basiert auf einer IRC-Überprüfung von:
    - Mindestens 4 Wochen nach Dosis 1 Sicherheitsdaten für die entsprechende Dosisstufe in der Alterskohorte von 18 bis 55 Jahren in dieser Studie und/oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01) und,
    - Sicherheitsdaten für mindestens 24 Stunden nach der ersten Dosis in dieser Studie für die vorherige Dosisstufe in der Altersgruppe der 65- bis 85-Jährigen.

- Beachten Sie, dass bei Kandidaten, die auf derselben RNA-Plattform basieren (z. B. BNT162b1 und BNT162b2), die angegebenen Beobachtungszeiträume für den zweiten untersuchten Kandidaten auf 24 Stunden verkürzt werden können, wenn gleichzeitig das Sicherheitsprofil des ersten untersuchten Kandidaten als akzeptabel erachtet wurde Dosisstufe durch das IRC.

Gruppen von Teilnehmern im Alter von 65 bis 85 Jahren werden erst gestartet, wenn die Sicherheits- und Immunogenitätsdaten für dieselbe RNA-Plattform/Dosisstufe vom IRC in der Altersgruppe der 18- bis 55-Jährigen als akzeptabel erachtet wurden.

Sobald das IRC einen Impfstoffkandidaten/eine Dosisstufe ausgewählt hat, um in Stufe 2 fortzufahren, werden für jede Alterskohorte zwei zusätzliche Gruppen in Stufe 1 für diesen Impfstoffkandidaten/diese Dosisstufe aufgenommen:

- Eine 2-Dosis-Gruppe, wobei die beiden Dosen im Abstand von 60 Tagen statt im Abstand von 21 Tagen verabreicht werden.

- Eine 1-Dosis-Gruppe.

In dieser Phase sind unter der Annahme, dass nach der anfänglichen Dosiserhöhung zwei Dosisstufen ausgewählt werden, bis zu 56 potenzielle Gruppen vorgesehen; Wenn alle Gruppen vollständig eingeschrieben sind, entspricht dies einer Gesamtzahl von 840 Teilnehmern.

2.2.3. Stufe 2

Auf der Grundlage der Sicherheits- und/oder Immunogenitätsdaten, die im Verlauf dieser Studie und/oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01) generiert wurden, können eine oder mehrere Gruppen (Impfstoffkandidat/Dosisstufe) für die Fortsetzung ausgewählt werden Stufe 2. Die Teilnehmer dieser Stufe sind 18 bis 85 Jahre alt, gleichmäßig geschichtet: 18 bis 55 oder 56 bis 85 Jahre. Der Beginn jeder Altersgruppe hängt von zufriedenstellenden Sicherheits- und Immunogenitätsdaten der 18- bis 55-Jährigen bzw. 65- bis 85-Jährigen ab Stufe 1 ab. Daher ist es möglich, dass die beiden Altersschichten nicht gleichzeitig starten.

In jeder für Stufe 2 ausgewählten Gruppe sollen 225 Teilnehmer im Verhältnis 4:1 randomisiert werden, um einen aktiven Impfstoff (180 Teilnehmer) oder ein Placebo (45 Teilnehmer) zu erhalten.

2.2.4. Stufe 3

Auf der Grundlage der Sicherheits- und/oder Immunogenitätsdaten, die im Verlauf dieser Studie und/oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01) generiert wurden, kann eine Gruppe ausgewählt werden, um mit Stufe 3 fortzufahren. Teilnehmer dieser Stufe werden sein 18 bis 85 Jahre alt, gleichmäßig geschichtet: 18 bis 55 Jahre oder 56 bis 85 Jahre. Wie in Stufe 2 ist es möglich, dass die beiden Altersschichten nicht gleichzeitig beginnen.

Die Gruppe, die den für Stufe 3 ausgewählten Impfstoffkandidaten bzw. die ausgewählte Dosisstufe erhält, umfasst 3000 Teilnehmer. Eine gleiche Anzahl von Teilnehmern erhält ein Placebo, das heißt, sie werden im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Von den Teilnehmern wird eine Teilnahmedauer von maximal ca. 26 Monaten erwartet. Die Dauer der Studiennachbeobachtung kann bei Teilnehmern kürzer sein, die in den Dosierungsarmen der Stufen 1 und 2 eingeschrieben sind und nicht in Stufe 3 evaluiert werden.

3. ENDPUNKTE UND BASISVARIABLEN: DEFINITIONEN UND KONVENTIONEN

3.1. Primäre Endpunkte

Für Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten und über Sicherheitsdaten nach einer Impfung berichtet werden, sind nachstehend die primären Sicherheitsendpunkte aufgeführt:

- Lokale Reaktionen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung) innerhalb von 7 Tagen nach jeder Dosis in jeder Impfstoffgruppe.
- Systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen und neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen) innerhalb von 7 Tagen nach jeder Dosis in jeder Impfstoffgruppe.

Für Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten, sind nachstehend die primären Sicherheitsendpunkte aufgeführt:

- UE von der Dosis 1 bis 1 Monat nach der letzten Dosis.
- SUE von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis.

Für Teilnehmer an Sentinel-Kohorten ab Stufe 1 sind unten die zusätzlichen primären Sicherheitsendpunkte aufgeführt:

- Abnormale hämatologische und chemische Laborwerte 1 und 7 Tage nach Dosis 1; und 7 Tage nach Dosis 2.
- Einstufungsverschiebungen bei den hämatologischen und chemischen Laborbeurteilungen zwischen dem Ausgangswert und 1 und 7 Tagen nach Dosis 1; und vor Dosis 2 und 7 Tage nach Dosis 2.

3.1.1. Lokale Reaktionen

Die im E-Tagebuch bewerteten und berichteten lokalen Reaktionen sind Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle vom ersten bis zum siebten Tag nach jeder Dosis, wobei Tag 1 der Tag jeder Dosis ist. In diesem Abschnitt werden Ableitungen mit Details zur Beurteilung lokaler Reaktionen beschrieben: Vorhandensein, Schweregrad, Dauer und Tag des Auftretens.

Anwesenheit oder Abwesenheit

Für die Datenzusammenfassung des Vorliegens (Ja oder Nein) einer lokalen Reaktion im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 7 für jede Dosis, wobei Tag 1 der Tag jeder Dosis ist, sind die folgenden Variablen erforderlich, um die Anteile zu berechnen :

- Vorhandensein (ja oder nein) jeder schweren lokalen Reaktion/Grad 4 an jedem Tag und an jedem Tag (Tag 1 bis Tag 7);

- Vorhandensein (ja oder nein) jeder lokalen Reaktion nach maximalem Schweregrad an einem beliebigen Tag (Tag 1 bis Tag 7).

Für jede lokale Reaktion und jede lokale Reaktion an einem beliebigen Tag erläutert Tabelle 4 den Algorithmus zur Ableitung des Vorliegens einer Reaktion (ja oder nein) während des Intervalls von Tag 1 bis Tag 7, wobei Tag 1 der Tag jeder Dosis ist.

Tabelle 4. Abgeleitete Variablen für das Vorhandensein jeder einzelnen lokalen Reaktion darin 7 Tage für jede Dosis

VariableA	**Ja (1)**	**Nein (0)**	**Fehlen (.)**
Vorhandensein jeder lokalen Reaktion.	Der Teilnehmer meldet die Reaktion an einem beliebigen Tag (Tag 1 bis) mit „Ja“. Tag 7).	Der Teilnehmer meldet die Reaktion an allen 7 Tagen (Tag 1 bis Tag 7) als „Nein“ oder als Kombination aus „Nein“ und Fehlen an allen 7 Tagen (Tag 1 bis Tag 7).	Der Teilnehmer meldet keine Daten für alle 7 Tage (Tag 1 bis Tag 7). Reaktion.

Tabelle 4. Abgeleitete Variablen für das Vorhandensein jeder einzelnen lokalen Reaktion darin 7 Tage für jede Dosis

Variable[A]	Ja (1)	Nein (0)	Fehlen (.)
Vorliegen einer lokalen Reaktion.	Der Teilnehmer meldet jede lokale Reaktion an einem beliebigen Tag (Tag 1 bis Tag 7) als „Ja".	Für alle 3 lokalen Reaktionen meldet der Teilnehmer an allen 7 Tagen (Tag 1 bis Tag 7) „Nein" oder als Kombination aus „Nein" und Fehlen an allen 7 Tagen (Tag 1 bis Tag 7).	Der Teilnehmer meldet keine Daten für alle drei lokalen Reaktionen an allen sieben Tagen (Tag 1 bis Tag 7).

A. Die Variablen werden für jede einzelne lokale Reaktion (Rötung, Schwellung und Schmerz an der Injektionsstelle) und für jede einzelne schwere lokale Reaktion im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 7 nach jeder Dosis abgeleitet.

Schweregrad und maximaler Schweregrad

Rötungen und Schwellungen werden gemessen und in Messgeräteeinheiten (Bereich: 1 bis 21) aufgezeichnet und dann während der Analyse anhand der Bewertungsskala in Tabelle 5 als nicht vorhanden, leicht, mäßig oder schwer kategorisiert. Messgeräteeinheiten können in Zentimeter umgerechnet werden nach folgender Formel: 1 Messgeräteeinheit = 0,5 cm. Schmerzen an der Injektionsstelle werden vom Teilnehmer gemäß der Bewertungsskala in Tabelle 5 als nicht vorhanden, leicht, mäßig oder stark bewertet.

Tabelle 5. Bewertungsskala für lokale Reaktionen

	Leicht (1. Klasse)	Mäßig (Note 2)	Schwer (3. Klasse)	Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)
Schmerzen am Injektionsstelle	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität.	In Konflikt geraten mit Aktivität.	Verhindert täglich Aktivität.	Notaufnahme Besucher Krankenhausaufenthalt für starke Schmerzen.
Rötung	2,0 cm bis 5,0 cm (5 bis 10 Messgeräteeinheiten).	> 5,0 cm bis 10,0 cm (11 bis 20 Messgeräteeinheiten).	> 10 cm (≥21 Messungen Geräteeinheiten).	Nekrose bzw Peeling Dermatitis.
Schwellung	2,0 cm bis 5,0 cm (5 bis 10 Messgeräteeinheiten).	> 5,0 cm bis 10,0 cm (11 bis 20 Messgeräteeinheiten).	> 10 cm (≥21 Messungen Geräteeinheiten).	Nekrose.

Für jede für jede Dosis gemeldete lokale Reaktion wird der maximale Schweregrad für den Erfassungszeitraum des E-Tagebuchs (Tag 1 bis Tag 7, wobei Tag 1 der Tag jeder Dosis ist) wie folgt abgeleitet:

> maximaler Schweregrad = höchster Grad (maximaler Schweregrad) innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung (Tag 1 bis Tag 7) unter den Schweregraden, bei denen die Antworten im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 7 für mindestens 1 Tag weder „Nein" lauten noch fehlen.

Dauer (erster bis letzter gemeldeter Tag)

Für Teilnehmer, bei denen lokale Reaktionen auftreten (oder solche mit einer abgeleiteten Reaktion, wie in Tabelle 5 beschrieben), wird die maximale Dauer (letzter Tag der Reaktion – erster Tag der Reaktion + 1) für jede Studienimpfung abgeleitet. Als Auflösung des Ereignisses gilt der letzte Tag, an dem das Ereignis im E-Tagebuch aufgezeichnet wird, oder das Datum, an dem das Ereignis endet, wenn es während des Aufzeichnungszeitraums des Teilnehmertagebuchs (im CRF erfasstes Enddatum) nicht gelöst wird, sofern keine Chronizität festgestellt wird. Wenn kein Enddatum bekannt ist, wird die Dauer als unbekannt betrachtet und auf „fehlend" gesetzt. Wenn ein Ereignis jedoch bis zum Zeitpunkt einer nachfolgenden Impfung andauert, wäre das Enddatum/der Endtag für das laufende Ereignis das Datum/der Tag, an dem der nächste Impfstoff verabreicht wird, der für die Berechnung der Dauer verwendet wird. Teilnehmer ohne gemeldete Reaktion haben keine Dauer.

Beginntag

Der Tag, an dem jede lokale Reaktion einsetzt, wird abgeleitet. Der Tag des Auftretens ist der erste Tag, an dem ein Schweregrad gemeldet wird.

Wenn Teilnehmer am Tag des Auftretens jeder lokalen Reaktion eine Änderung des Schweregrads der lokalen Reaktion melden, wird nur der erste Tag der Meldung dieser spezifischen lokalen Reaktion gezählt.

3.1.2. Systemische Ereignisse (systemische Ereignissymptome und Fieber)

Die im E-Tagebuch bewerteten und aufgezeichneten systemischen Ereignisse sind Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Müdigkeit/Müdigkeit, Schüttelfrost, neue oder sich verschlimmernde Muskelschmerzen und neue oder sich verschlimmernde Gelenkschmerzen von Tag 1 bis Tag 7, wobei Tag 1 der Tag ist jede Dosis. Die Ableitungen für systemische Ereignisse werden auf ähnliche Weise gehandhabt wie lokale Reaktionen für das Vorliegen eines Ereignisses, den Schweregrad, die Dauer und den Tag des Auftretens.

Die mit den systemischen Ereignissen verbundenen Variablen werden auf ähnliche Weise berechnet wie lokale Reaktionen (siehe).Abschnitt 3.1.1). Der maximale Temperaturbereich im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 7 wird den in Tabelle 7 beschriebenen Bereichen zur Zusammenfassung der maximalen Temperatur zugeordnet.

Die Symptome werden vom Teilnehmer gemäß der Bewertungsskala in Tabelle 6 als nicht vorhanden, leicht, mittelschwer oder schwer bewertet.

Tabelle 6. **Bewertungsskala für systemische Ereignisse**

	Leicht (1. Klasse)	Mäßig (Note 2)	Schwer (3. Klasse)	Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)
Erbrechen	1-2 mal rein 24 Stunden.	> 2 mal drin 24 Stunden.	Erfordert IV Flüssigkeitszufuhr.	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt für blutdrucksenkender Schock.
Durchfall	2 bis 3 weicher Stuhlgang in 24 Stunden.	4 bis 5 weicher Stuhlgang in 24 Stunden.	6 oder mehr lose Stuhlgang in 24 Stunden.	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt für schwerer Durchfall.
Kopfschmerzen	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität.	Einige Störungen mit Aktivität.	Verhindert täglich Routinetätigkeit.	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt für starke Kopfschmerzen.
Müdigkeit/Müdigkeit	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität.	Einige Störungen mit Aktivität.	Verhindert täglich Routinetätigkeit.	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt für starke Müdigkeit.
Schüttelfrost	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität.	Einige Störungen mit Aktivität.	Verhindert täglich Routinetätigkeit.	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt für starker Schüttelfrost.
Neu oder verschlechtert Muskelschmerzen	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität.	Einige Störungen mit Aktivität.	Verhindert täglich Routinetätigkeit.	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt für starke neue oder sich verschlimmernde Muskelschmerzen.
Neu oder verschlechtert Gelenkschmerzen	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität.	Einige Störungen mit Aktivität.	Verhindert täglich Routinetätigkeit.	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt für starke neue oder sich verschlimmernde Gelenkschmerzen.

Abkürzung: IV = intravenös.

Die orale Temperatur wird abends täglich für 7 Tage nach jeder Dosis (Tage 1 bis 7, wobei Tag 1 der Tag jeder Dosis ist) und zu jedem Zeitpunkt während der 7 Tage, an dem Fieber vermutet wird, gemessen. Fieber ist definiert als eine orale Temperatur von ≥38,0 °C (100,4 °F). Die höchste Temperatur für jeden Tag wird im E-Tagebuch aufgezeichnet. Die Temperatur wird gemessen und auf eine Dezimalstelle genau aufgezeichnet und dann während der Analyse gemäß der in Tabelle 7 gezeigten Skala kategorisiert. In Grad Fahrenheit aufgezeichnete Temperaturen werden zur Berichterstellung zunächst programmgesteuert in Grad Celsius umgerechnet. Für die Analyse wird das Fieber gemäß Tabelle 7 unten in Bereiche eingeteilt.

Tabelle 7. **Skala für Fieber**

≥38,0°C bis 38,4°C (100,4°F bis 101,1°F)
> 38,4°C bis 38,9°C (101,2°F bis 102,0°F)
> 38,9°C bis 40,0°C (102,1°F bis 104,0°F)
> 40,0 °C (>104,0 °F)

Hinweis: Fieber ist definiert als eine Temperatur ≥38,0°C (≥100,4°F).

3.1.3. Verwendung von fiebersenkenden Medikamenten

Auch die Einnahme fiebersenkender Medikamente wird im E-Tagebuch von Tag 1 bis Tag 7 erfasst, wobei Tag 1 der Tag jeder Dosis ist. Für die Verwendung fiebersenkender Medikamente vom 1. bis zum 7. Tag nach jeder Dosis werden die folgenden Endpunkte und Variablen zur Analyse abgeleitet, wobei die gleichen Regeln wie für lokale Reaktionen gelten (sieheAbschnitt 3.1.1), wo anwendbar.

- Vorhandensein (ja oder nein) der Einnahme fiebersenkender Medikamente an jedem Tag (Tag 1 bis Tag 7);
- Vorhandensein (ja oder nein) der Einnahme von fiebersenkenden Medikamenten an einem beliebigen Tag (Tag 1 bis Tag 7);
- Dauer (erster bis letzter gemeldeter Tag) der Einnahme fiebersenkender Medikamente;
- Beginn der Einnahme fiebersenkender Medikamente.

Die Einnahme fiebersenkender Medikamente wird zusammengefasst und in die Übersichtstabellen zu systemischen Ereignissen aufgenommen, gilt aber nicht als systemisches Ereignis.

3.1.4. Nebenwirkungen

UE werden vom Zeitpunkt der Einwilligung nach Aufklärung bis 1 Monat nach der letzten Dosis bewertet.

Der primäre Endpunkt „UEs von Dosis 1 bis 1 Monat nach der letzten Dosis“ und andere UE-Endpunkte werden nach SOC und PT auf Teilnehmerebene zusammengefasst.

Dieser primäre Endpunkt wird durch Zusammenfassungen und Auflistungen verwandter UE, schwerer UE und unmittelbarer UE (innerhalb der ersten 30 Minuten nach jeder Dosis) gestützt.

Die AE-Berichterstattung basiert auf dem spezifischen Berichtszeitraum. Es werden Standardalgorithmen zur Behandlung fehlender AE-Daten angewendet, wie in den Standardregeln für Pfizer-Impfstoffdaten beschrieben.

Zur Zusammenfassung von UEs wird ein dreistufiger Ansatz verwendet. Bei diesem Ansatz werden UE in eine von drei Stufen eingeteilt. Für verschiedene Ebenen werden unterschiedliche Analysen durchgeführt:

- Ereignisse der Stufe 1: Hierbei handelt es sich um vorab festgelegte Ereignisse von klinischer Bedeutung, die in einer Liste im Sicherheitsüberprüfungsplan des Produkts aufgeführt sind.
- Ereignisse der Stufe 2: Hierbei handelt es sich um Ereignisse, die nicht zur Stufe 1 gehören, aber als „relativ häufig“ gelten. Ein MedDRA-PT wird als Ereignis der Stufe 2 definiert, wenn in mindestens einer Impfstoffgruppe mindestens 1 % der Teilnehmer mit dem AE-Begriff anwesend sind.
- Ereignisse der Stufe 3: Hierbei handelt es sich um Ereignisse, die weder zur Stufe 1 noch zur Stufe 2 gehören.

3.1.5. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SAEs werden ab dem Zeitpunkt erfasst, an dem der Teilnehmer seine Einverständniserklärung abgibt, bis etwa 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienintervention (Besuch 8 für Teilnehmer der Sentinel-Kohorte der Stufe 1, Besuch 5 für Teilnehmer der Nicht-Sentinel-Kohorte der Stufe 1 und Teilnehmer der Stufe 2 und Besuch 4 für Teilnehmer der Stufe 3).

Der Sicherheitsendpunkt „SAEs von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis" wird auf Teilnehmerebene nach SOC und PT zusammengefasst.

3.1.6. Hämatologische und chemische Laborparameter in Sentinel-Kohorten ab Stufe 1

Die folgenden Sicherheitslabortests werden zu den im Protokoll, Abschnitt 1.3 (Tätigkeitsplan) festgelegten Zeiten durchgeführt. Zu diesen Proben können aufgrund der Analysemethode oder der Art des vom klinischen Labor verwendeten Analysegeräts oder aufgrund von berechneten Werten zusätzliche Laborergebnisse gemeldet werden. Diese zusätzlichen Tests würden keine zusätzliche Blutentnahme erfordern. Außerplanmäßige klinische Labormessungen können jederzeit während der Studie durchgeführt werden, um etwaige Sicherheitsprobleme zu beurteilen.

Hämatologie	Chemie
Hämoglobin Hämatokrit RBC-Anzahl MCV MCH MCHC Thrombozytenzahl WBC-Anzahl Gesamtzahl der Neutrophilen (Abs) Eosinophile (Abs) Monozyten (Abs) Basophile (Abs) Lymphozyten (Abs)	BUN und Kreatinin AST, ALT Gesamt-Bilirubin Alkalische Phosphatase

Klinisch signifikante abnormale Laborbefunde sollten im AE CRF gemäß der folgenden Bewertungsskala erfasst werden (Tabelle 8). Darüber hinaus richtet sich das Hauptkriterium für Anomalien nach den Sicherheitsregeln von Pfizer.

Tabelle 8. Bewertungsskala für Laboranomalien

Hämatologie	Leicht (1. Klasse)	Mäßig (Note 2)	Schwer (3. Klasse)	Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)
Hämoglobin (Weiblich) – g/dL	11,0 – 12,0	9.5 – 10.9	8,0 – 9,4	<8,0
Hämoglobin (Weiblich) Wechsel von Grundlinie Wert - g/dL	Jede Verringerung – 1,5	1,6 – 2,0	2,1 – 5,0	> 5,0

Tabelle 8. Bewertungsskala für Laboranomalien

Hämatologie	**Leicht (1. Klasse)**	**Mäßig (Note 2)**	**Schwer (3. Klasse)**	**Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)**
Hämoglobin (Männlich) – g/dL	12.5 – 13.5	10.5 – 12.4	8.5 – 10.4	<8,5
Hämoglobin (Männlich) Wechsel von Grundlinie Wert - g/dL	Jede Verringerung – 1,5	1,6 – 2,0	2,1 – 5,0	> 5,0
WBC-Anstieg - Zellen/mm_3	10.800 – 15.000	15.001 – 20.000	20.001 – 25.000	> 25.000
WBC-Abnahme - Zellen/mm_3	2500 – 3500	1500 – 2499	1000 – 1499	<1000
Lymphozyten Abnahme – Zellen/mm_3	750 – 1000	500 – 749	250 – 499	<250
Neutrophile nehmen ab - Zellen/mm_3	1500 – 2000	1000 – 1499	500 – 999	<500
Eosinophile - Zellen/mm_3	650 – 1500	1501 – 5000	> 5000	Hypereosinophil
Blutplättchen verringert - Zellen/mm_3	125.000 – 140.000	100.000 – 124.000	25.000 – 99.000	<25.000
Chemie	**Mild (Grad 1)**	**Mäßig (Note 2)**	**Schwer (3. Klasse)**	**Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)**
BUN – mg/dL	23 – 26	27 – 31	> 31	Erfordert eine Dialyse
Kreatinin – mg/dL	1,5 – 1,7	1,8 – 2,0	2.1 – 2.5	> 2,5 oder erfordert eine Dialyse
Alkalisches Phosphat - um den Faktor erhöhen	1,1 – 2,0 × ULN	2,1 – 3,0 × ULN	3,1 – 10 × ULN	> 10 × ULN
Leberfunktionstests – ALT, AST um den Faktor erhöhen	1,1 – 2,5 × ULN	2,6 – 5,0 × ULN	5,1 – 10 × ULN	> 10 × ULN
Bilirubin – wann begleitet durch jede Erhöhung des Leberfunktionstests – Erhöhung um den Faktor	1,1 – 1,25 × ULN	1,26 – 1,5 × ULN	1,51 – 1,75 × ULN	> 1,75 × ULN
Bilirubin – wann Leberfunktionstest ist normal – Erhöhung um Faktor	1,1 – 1,5 × ULN	1,6 – 2,0 × ULN	2,0 – 3,0 × ULN	> 3,0 × ULN

Abkürzungen: ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; BUN = Blut-Harnstoff-Stickstoff; ULN = Obergrenze des Normalwerts; WBC = weiße Blutkörperchen.

3.2. Sekundäre Endpunkte

3.2.1. Endpunkte der Immunogenität

- SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter.
- SARS-CoV-2-S1–spezifische Bindungsantikörperspiegel.
- SARS-CoV-2 RBD-spezifische Bindungsantikörperspiegel.

Zur Unterstützung der sekundären Immunogenitätsendpunkte werden die GMTs oder Konzentrationen zu allen Zeitpunkten, die GMFR von vor der Impfung bis zu jedem folgenden Zeitpunkt nach der Impfung und der Anteil der Teilnehmer, die einen ≥4-fachen Anstieg von vor der Impfung bis zu jedem folgenden Zeitpunkt nach der Impfung erreichen, berücksichtigt berechnet und nach Impfstoffgruppe zusammengefasst.

3.2.1.1. Serumneutralisierende Titer

Titer über dem LLOQ gelten als genau und ihre quantifizierten Werte werden angegeben. Werte unterhalb des LLOQ, bezeichnet als BLQ, werden zur Analyse auf 0,5 × LLOQ eingestellt. Diese Berechnung kann jedoch auf der Grundlage zusätzlicher Daten aus dem Test angepasst werden. LLOQ-Ergebnisse werden in die Analysespezifikation aufgenommen, sobald sie verfügbar sind.

3.2.1.2. IgG-Konzentrationen

Die Ergebnisse werden als IgG-Konzentrationen angegeben. IgG-Konzentrationen über dem LLOQ gelten als genau und ihre quantifizierten Werte werden angegeben. Werte unterhalb des LLOQ, bezeichnet als BLQ, werden zur Analyse auf 0,5 × LLOQ eingestellt. Diese Berechnung kann jedoch auf der Grundlage zusätzlicher Daten aus dem Test angepasst werden. LLOQ-Ergebnisse werden in die Analysespezifikation aufgenommen, sobald sie verfügbar sind.

3.2.2. Endpunkt der Impfstoffwirksamkeit

- COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung 14 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention.

3.3. Tertiäre/explorative Endpunkte

- Nichtimpfstoffantigen-SARS-CoV-2-Antikörperspiegel.

3.4. Grundlinie und andere Variablen

Messungen oder Proben, die vor Dosis 1 gesammelt wurden, gelten als Basisdaten für die Bewertungen.

Die folgenden Variablen werden als Teil der Basismerkmale zusammengefasst:

- Demografie
- Krankengeschichte
- Körperliche Untersuchung

- Vitalfunktionen

Zu den weiteren Variablen, die zusammengefasst werden müssen, gehören:

- Vervollständigung des E-Tagebuchs
- Vorherige/begleitende Impfungen
- Begleitmedikation

3.4.1. Demografie, Krankengeschichte und körperliche Untersuchung

Die demografischen Variablen sind Alter bei Dosis 1 (in Jahren), Geschlecht (männlich oder weiblich), Rasse (Schwarzer/ Afroamerikaner, Indianer oder Alaskaner, Asiate, hawaiianischer Ureinwohner oder andere pazifische Insulaner, Weiße) und ethnische Zugehörigkeit (hispanisch/amerikanisch). Latino, nicht-hispanisch/nicht-lateinamerikanisch, nicht gemeldet). In Fällen, in denen mehr als eine Kategorie für das Rennen ausgewählt wird, wird der Teilnehmer für die Analyse in der Kategorie „gemischtrassig“ gezählt.

Das Alter zum Zeitpunkt der Impfung (in Jahren) wird anhand des Geburtstags des Teilnehmers abgeleitet. Liegt der Impftag beispielsweise 1 Tag vor dem 19. Geburtstag des Teilnehmers, gilt der Teilnehmer als 18 Jahre alt. Für Teilnehmer, die randomisiert, aber nicht geimpft wurden, wird für die Altersberechnung das Randomisierungsdatum anstelle des Impfdatums bei Dosis 1 verwendet. Fehlt auch das Randomisierungsdatum, wird für die Altersberechnung das Datum der Einwilligung nach Aufklärung herangezogen.

Die Krankengeschichte wird gemäß MedDRA kategorisiert.

Es wird eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Es werden alle klinisch signifikanten Anomalien in den folgenden Körpersystemen bewertet: allgemeines Erscheinungsbild; Haut; Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals; Herz; Lunge; Abdomen; Bewegungsapparat; Extremitäten; neurologisch; und Lymphknoten. Klinisch signifikante abnormale Ergebnisse werden im CRF aufgezeichnet.

3.4.2. Ausfüllen des E-Tagebuchs

Ein E-Tagebuch gilt als übermittelt, wenn für einen Tag Daten zu lokalen Reaktionen, systemischen Ereignissen oder der Einnahme fiebersenkender Medikamente vorliegen. Fehlen für alle 7 Tage nach der Impfung sämtliche Daten zu allen Punkten des E-Tagebuchs, gilt das E-Tagebuch als nicht übermittelt. Ein E-Tagebuch gilt als abgeschlossen, wenn alle erwarteten Daten für alle 7 Tage verfügbar sind (dh nicht fehlen). Andernfalls gilt das E-Tagebuch als unvollständig. Für einen bestimmten Tag gilt ein E-Tagebuch als vollständig, wenn alle erwarteten Daten verfügbar sind.

3.4.3. Vorherige/begleitende Impfungen und begleitende Medikamente

Folgende Begleitmedikamente und Impfungen werden im CRF erfasst:

- Alle Impfungen wurden ab 28 Tagen vor der Studieneinschreibung bis zum 6-monatigen Nachuntersuchungsbesuch erhalten (Besuch 8 für Sentinel-Kohorten der Stufe 1, Besuch 5 für Nicht-Sentinel-Kohorten der Stufe 1 und Teilnehmer der Stufe 2 und Besuch 4 für Teilnehmer der Stufe 3).

- Die im Protokoll, Abschnitt 6.5.1, aufgeführten verbotenen Medikamente werden aufgezeichnet, einschließlich Start- und Enddatum, Name des Medikaments, Dosis, Einheit, Verabreichungsweg und Häufigkeit.

- Darüber hinaus werden für Teilnehmer, die in den Sentinel-Kohorten der Stufe 1 eingeschrieben sind, alle aktuellen Medikamente zu Studienbeginn aufgezeichnet, einschließlich Startdatum, Name des Medikaments, Dosis, Einheit, Verabreichungsweg und Häufigkeit.

Begleitimpfungen und frühere Impfungen sowie Begleitmedikamente werden mithilfe des Arzneimittelwörterbuchs der WHO kodiert.

3.5. Sicherheitsendpunkte

Lokale Reaktionen, systemische Ereignisse, UE und SAEs wurden oben in den primären Sicherheitsendpunkten beschrieben.

4. ANALYSE-SETS (POPULATIONEN FÜR DIE ANALYSE)

Die Daten aller Teilnehmer werden ausgewertet, um festzustellen, ob die Teilnehmer die Kriterien für die Aufnahme in jede Analysepopulation erfüllen, bevor die Datenbank entblindet und freigegeben wird. Die Klassifizierungen werden gemäß SOPs dokumentiert.

Bevölkerung	Beschreibung
Eingeschrieben	Alle Teilnehmer, die über einen unterschriebenen ICD verfügen.
Zufällig	Alle Teilnehmer, denen im IWR-System eine Randomisierungsnummer zugewiesen wird.
Dosis 1 auswertbar Immunogenität	Alle teilnahmeberechtigten randomisierten Teilnehmer, die den Impfstoff erhalten, dem sie zufällig bei der ersten Dosis zugeteilt werden, haben mindestens 1 gültiges und eindeutiges Immunogenitätsergebnis 21 Tage nach Dosis 1, haben innerhalb eines angemessenen Zeitfensters nach Dosis 1 eine Blutentnahme und haben keine anderen schwerwiegenden Erkrankungen Protokollabweichungen, wie vom Arzt festgestellt.
Dosis 2 auswertbar Immunogenität	Alle teilnahmeberechtigten, randomisierten Teilnehmer, die innerhalb des vordefinierten Zeitfensters zwei Dosen des ihnen zufällig zugewiesenen Impfstoffs erhalten, haben nach Dosis 2 mindestens ein gültiges und eindeutiges Immunogenitätsergebnis, nach Dosis 2 innerhalb eines geeigneten Zeitfensters eine Blutentnahme und nach Dosis 2 kein gültiges und eindeutiges Immunogenitätsergebnis andere vom Arzt festgestellte größere Protokollabweichungen.
Dosis 1, alles verfügbar Immunogenität	Alle Teilnehmer, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention mit mindestens 1 gültigen und eindeutigen Immunogenitätsergebnis nach Dosis 1, aber vor Dosis 2 erhalten.
Dosis 2, alles verfügbar Immunogenität	Alle Teilnehmer, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention mit mindestens 1 gültigen und eindeutigen Immunogenitätsergebnis nach Dosis 2 erhalten.
Bewertbare Wirksamkeit	Alle teilnahmeberechtigten randomisierten Teilnehmer, die innerhalb des vordefinierten Zeitfensters randomisiert Impfungen erhalten, deren Wirksamkeit nach der letzten Dosis der Studienintervention gemessen wurde und bei denen keine weiteren größeren Protokollabweichungen vorliegen, wie vom Kliniker festgestellt.
Allverfügbare Wirksamkeit	Alle teilnahmeberechtigten, randomisierten Teilnehmer, die mindestens eine Impfung erhalten und deren Wirksamkeit zu irgendeinem Zeitpunkt nach Dosis 1 gemessen wurde.
Sicherheit	Alle randomisierten Teilnehmer, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhalten.

Die wichtigsten Protokollabweichungen werden vom medizinischen Monitor festgestellt. Eine wesentliche Protokollabweichung ist eine Protokollabweichung, die nach Ansicht des Klinikers des Sponsors die Beurteilung der Immunogenität/Wirksamkeit wesentlich beeinflussen würde, z. B. wenn der Teilnehmer einen verbotenen Impfstoff oder ein Medikament erhält, das die Immunantwort beeinflussen könnte, oder ein Medikationsfehler mit vermuteter Abnahme Wirksamkeit des Impfstoffs. Der Kliniker des Sponsors wird die Teilnehmer mit größeren Protokollabweichungen identifizieren, bevor eine unverblindete Analyse in Stufe 3 durchgeführt wird.

Für Immunogenitätsanalysen werden sowohl auswertbare als auch alle verfügbaren Populationen verwendet.

5. ALLGEMEINE METHODIK UND KONVENTIONEN

Die Studie ist beobachterblind, da das äußere Erscheinungsbild der Prüfimpfstoffkandidaten und des Placebos unterschiedlich sein kann. Der Teilnehmer, der Prüfarzt, der Studienkoordinator und andere Mitarbeiter vor Ort werden verblindet. Am Studienort sind nur die Spender/Verwalter entblindet. Das Personal des Sponsors wird hinsichtlich der Impfstoffzuteilung für die Teilnehmer in Phase 1 und Phase 2 entblindet. Das Laborpersonal, das die Tests durchführt, bleibt blind, bis alle Tests abgeschlossen sind. Der Zeitpunkt für statistische Analysen ist in angegebenAbschnitt 7.

5.1. Hypothesen und Entscheidungsregeln

5.1.1. Hypothese der Impfstoffwirksamkeit

Am Ende von Stufe 3 wird die VE bewertet. VE ist definiert als VE = 100 × (1 – IRR), wobei IRR das berechnete Verhältnis der COVID-19-Erkrankungsrate in der aktiven Impfstoffgruppe zur Krankheitsrate in der Placebogruppe ist. Die Wirksamkeitshypothese lautet:

H_0: VE ≤20 % vs. H_A: VE >20 %

wo H_0und $H_A$stellen die Nullhypothese und die Alternativhypothese dar. Bei Teilnehmern mit mehreren Erkrankungen fließt nur der erste bestätigte COVID-19-Fall in die VE-Berechnung im Hypothesentest ein.

Der Hauptendpunkt der Wirksamkeit wird durch SARS-CoV-2-NAAT-positive Ergebnisse in einem Zentrallabor bestätigt, d. h. zentral bestätigtes COVID-19 mit dem Vorliegen von mindestens einem im Protokoll, Abschnitt 8.13, beschriebenen Symptom.

Die Wirksamkeit wird nachgewiesen, wenn die Nullhypothese VE ≤ 20 % auf dem Signifikanzniveau 0,025 abgelehnt wird, d Methode wie von Agresti beschrieben.[1]

5.1.2. Probengröße

Die Stichprobengröße der Studie für die ersten beiden Phasen der Studie basiert nicht auf statistischen Hypothesentests. Stufe 1 umfasst 15 Teilnehmer (Randomisierungsverhältnis von 4:1, sodass 12 einen aktiven Impfstoff und 3 ein Placebo erhalten) pro Gruppe; bis zu 56 potenzielle Gruppen sind vorgesehen; Wenn alle Gruppen vollständig eingeschrieben sind und unter der Annahme, dass nach der anfänglichen Dosissteigerung zwei Dosisstufen ausgewählt werden, entspricht dies einer Gesamtzahl von 840 Teilnehmern. Stufe 2 umfasst eine oder mehrere Impfstoffgruppen, die aus Stufe 1 ausgewählt wurden, und 225 Teilnehmer werden pro ausgewähltem Impfstoffkandidaten im Verhältnis 4:1 randomisiert, um einen aktiven Impfstoff (180 Teilnehmer) oder ein Placebo (45 Teilnehmer) zu erhalten.

Für Stufe 3 liefern 53 Fälle von COVID-19 für den ausgewählten Impfstoffkandidaten/Dosisstufe und die Annahme eines tatsächlichen VE von 70 % eine Aussagekraft von 90 %, um auf einen tatsächlichen VE > 20 % zu schließen. Dies würde mit 3000 Teilnehmern pro Gruppe (Randomisierungsverhältnis 1:1) erreicht werden, basierend auf der Annahme einer Inzidenzrate von 1,7 % in der Placebogruppe und einer Nichtauswertbarkeit von 20 % der Teilnehmer.

Für Sicherheitsergebnisse zeigt Tabelle 9 die Wahrscheinlichkeit, bei einer bestimmten tatsächlichen Ereignisrate eines bestimmten UE für verschiedene Stichprobengrößen mindestens 1 UE zu beobachten. Wenn beispielsweise die tatsächliche UE-Rate 10 % beträgt und 12 Teilnehmer in einer Impfgruppe sind, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 72 %, dass mindestens 1 UE beobachtet wird.

Tabelle 9. **Wahrscheinlichkeit der Beobachtung von mindestens 1 AE anhand angenommener wahrer Ereignisraten mit Verschiedene Stichprobengrößen**

Angenommenes wahres Ereignis **Rate einer AE**	N=12	N=45	N=180	N=3000
0,10 %	0,01	0,04	0,16	0,95
0,50 %	0,06	0,20	0,59	> 0,99
1,00 %	0,11	0,36	0,84	> 0,99
2,00 %	0,22	0,60	0,97	> 0,99
3,00 %	0,31	0,75	> 0,99	> 0,99
5,00 %	0,46	0,90	> 0,99	> 0,99
7,00 %	0,58	0,96	> 0,99	> 0,99
10,00 %	0,72	0,99	> 0,99	> 0,99

5.1.3. Überlegungen zur Vielfalt

Da es nur eine Hypothese in Bezug auf VE in Stufe 3 gibt und keine Zwischenanalyse zur Wirksamkeitsbewertung geplant ist, ist keine Multiplizitätsanpassung zur Kontrolle der Typ-I-Fehlerrate erforderlich.

5.2. Allgemeine Methoden

Zeitpunkte für lokale Reaktionen und systemische Ereignisse beziehen sich auf Daten innerhalb von 7 Tagen nach jeder Dosis.

Sofern nicht anders angegeben, werden die KIs für alle Endpunkte in der statistischen Analyse zweiseitig auf dem 95-%-Niveau dargestellt.

5.2.1. Analysen für Binärdaten

Beschreibende Statistiken für kategoriale Variablen (z. B. Proportionen) sind der Prozentsatz (%), der Zähler (n) und der Nenner (N), die bei der Prozentberechnung verwendet werden, sowie gegebenenfalls die 95 %-KIs.

Das genaue 95 %-KI für binäre Endpunkte für jede Gruppe wird mithilfe von berechnet F-Verteilung (Clopper-Pearson).[1]Das 95 %-KI für die Differenz zwischen den Gruppen für binäre Endpunkte wird mithilfe der Miettinen- und Nurminen-Methode berechnet.[2]

Zur Zusammenfassung von UEs wird der 3-Stufen-Ansatz verwendet. Sowohl für Tier-1-Ereignisse (sofern während der Studie welche identifiziert werden) als auch für Tier-2-Ereignisse wird ein 95 %-KI für den Unterschied zwischen den Gruppen in den Anteilen auf der Grundlage der Miettinen und Nurminen berechnet[2]Methode. Darüber hinaus werden für Ereignisse der Stufe 1 (falls vorhanden) auch die asymptotischen p-Werte für die Differenz der Anteile dargestellt, basierend auf derselben Teststatistik und unter der Annahme, dass die Teststatistik asymptotisch normalverteilt ist. Für Tier-3-Veranstaltungen werden Anzahl und Prozentsätze für jede Impfstoffgruppe angegeben.

5.2.2. Analysen für kontinuierliche Daten

Sofern nicht anders angegeben, sind deskriptive Statistiken für kontinuierliche Variablen n, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum.

5.2.2.1. Geometrische Mittel

Für Immunogenitätsergebnisse der SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter werden die GMTs zusammen mit den zugehörigen 95 %-KIs berechnet. Der GM wird als Mittelwert der Testergebnisse nach Durchführung der Logarithmustransformation und anschließender Potenzierung des Mittelwerts berechnet, um die Ergebnisse auf der ursprünglichen Skala auszudrücken. Zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle werden durch logarithmische Transformationen der Konzentrationen, Berechnen des 95 %-Konfidenzintervalls unter Bezugnahme auf die t-Verteilung und anschließendes Potenzieren der Konfidenzgrenzen erhalten. In ähnlicher Weise werden GMCs und 95 %-KIs für SARS-CoV-2-S1-spezifische Bindungsantikörperspiegel und RBD-spezifische Bindungsantikörperspiegel berechnet.

5.2.2.2. Geometrische Mittelfaltenanstiege

GMFRs werden als das Ergebnis nach der Impfung dividiert durch das Ergebnis vor der Impfung definiert. GMFRs sind auf Teilnehmer mit nicht fehlenden Werten zu beiden Zeitpunkten beschränkt.

GMFRs werden als Mittelwert der Differenz der logarithmisch transformierten Neutralisationstiter oder Antikörperspiegel (späteres Ergebnis minus früheres Ergebnis) und Potenzierung des Mittelwerts berechnet. Die zugehörigen zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle werden durch die Konstruktion von Konfidenzintervallen unter Verwendung der Student-t-Verteilung für die Mittelwertdifferenz auf der natürlichen Logarithmusskala und Potenzieren der Konfidenzgrenzen ermittelt.

5.2.2.3. Geometrische Mittelverhältnisse

Für neutralisierende SARS-CoV-2-Serumtiter und SARS-CoV-2-S1-spezifische Bindungsantikörperspiegel sowie RBD-spezifische Bindungsantikörperspiegel werden die GMRs zusammen mit den zugehörigen 95 %-KIs bereitgestellt.

GMRs sind auf Teilnehmer mit nicht fehlenden Werten sowohl für SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter als auch für SARS-CoV-2-S1-spezifische Bindungsantikörper/SARS-CoV-2-RBD-spezifische Bindungsantikörper zu jedem Zeitpunkt beschränkt. Der GMR wird als Mittelwert der Differenz logarithmisch transformierter Testergebnisse (z. B. SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter minus SARS-CoV-2-S1-spezifischer Bindungsantikörper für jeden Teilnehmer) und Potenzierung des Mittelwerts berechnet. Zweiseitige KIs werden durch Berechnung der KIs unter Verwendung der Student-t-Verteilung für die mittlere Differenz der logarithmisch transformierten Testergebnisse und Potenzierung der Konfidenzgrenzen erhalten.

5.2.2.4. Geometrische mittlere Faltenanstiegsverhältnisse

Die Verhältnisse von GMFR A zu GMFR B und GMFR A zu GMFR C können untersucht werden, wobei GMFR A der GM des Verhältnisses des SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiters zum Zeitpunkt nach der Impfung zum entsprechenden Titer zu diesem Zeitpunkt ist GMFR B ist der GM des Verhältnisses des SARS-CoV-2-S1-spezifischen Bindungsantikörperspiegels zum Zeitpunkt nach der Impfung zum entsprechenden Antikörperspiegel zum Zeitpunkt vor der Impfung und GMFR C ist der GM des Verhältnisses des SARS-CoV-2-RBD-spezifischen Bindungsantikörperspiegels zum Zeitpunkt nach der Impfung zum entsprechenden Antikörperspiegel zum Zeitpunkt vor der Impfung.

5.2.2.5. Kumulative Verteilungskurven umkehren

Empirische RCDCs zeichnen für alle beobachteten Testwerte die Anteile der Teilnehmer mit Werten auf, die einem bestimmten Testwert entsprechen oder diesen überschreiten, im Vergleich zum angegebenen Testwert. Datenpunkte werden durch eine Schrittfunktion mit Datenpunkten auf der linken Seite des Schritts verbunden.

5.3. Methoden zur Verwaltung fehlender Daten

Für Endpunkte werden die fehlenden Datenverarbeitungsregeln in den entsprechenden Endpunktabschnitten beschrieben.

Für die fehlenden Daten werden die Standardregeln für die Imputation von Sponsordaten angewendet (z. B. werden Teildaten für UE gemäß den Standardalgorithmen von Pfizer imputiert).

Fehlende COVID-19-Testdaten in Stufe 3 zur Berechnung von VE werden in der Sensitivitätsanalyse unterstellt. Details sind in enthaltenAbschnitt 6.2.2.1.3.

6. ANALYSEN UND ZUSAMMENFASSUNGEN

6.1. Primäre Endpunkte

Die Sicherheitsanalysen basieren auf der Sicherheitspopulation. Die Teilnehmer werden nach Impfstoffgruppen zusammengefasst, je nachdem, welche Studieninterventionen sie tatsächlich erhalten haben. Fehlende E-Tagebuch-Daten werden nicht angerechnet; Fehlende AE-Daten werden gemäß den Pfizer-Sicherheitsregeln behandelt.

6.1.1. Lokale Reaktionen

6.1.1.1. Hauptanalyse

- Schätzung: Der Prozentsatz der Teilnehmer, die innerhalb von 7 Tagen nach jeder Dosis über lokale Reaktionen (Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle) berichten (Abschnitt 2.1).
- Analysesatz: Sicherheitspopulation (Sektion 4).
- Zeitpunkt der Analyse: Innerhalb von 7 Tagen nach jeder Dosis.
- Analysemethodik: Deskriptive Statistik (Abschnitt 5.2.1).
- Vorübergehende Ereignisse und fehlende Daten: Die Teilnehmer, die in den 7 Tagen nach der Impfung keine E-Tagebuch-Daten hatten, werden bei dieser bestimmten Impfung von der Analyse ausgeschlossen; Fehlende Werte werden nicht imputiert.
- Berichtsergebnisse: Beschreibende Statistiken für jede einzelne lokale Reaktion nach jeder Dosis in jeder Impfstoffgruppe werden nach maximalem Schweregrad für alle Schweregrade dargestellt. Bestätigte E-Tagebuch-Fehler werden von der Analyse ausgeschlossen. Beschreibende zusammenfassende Statistiken umfassen die Anzahl und Prozentsätze der Teilnehmer mit dem angegebenen Endpunkt und den zugehörigen zweiseitigen Clopper-Pearson-95-%-KIs.

6.1.1.2. Ergänzende Analysen

Um die Beurteilung lokaler Reaktionen zu unterstützen, sind die folgenden Endpunkte (wie in definiert Abschnitt 3.1.1) werden mit dem gleichen Analysezeitpunkt und der gleichen Analysepopulation, der gleichen Analysemethodik und den entsprechenden Berichtsergebnissen zusammengefasst. Bestätigte E-Tagebuch-Fehler werden von diesen Analysen ausgeschlossen.

- Dauer (Tage) jeder lokalen Reaktion nach jeder Dosis.
- Tag des Beginns jeder lokalen Reaktion nach jeder Dosis.

Diese kontinuierlichen Endpunkte werden zusammengefasst, indem n, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum für jede Impfstoffgruppe angezeigt werden.

Zahlen:

Für jede Impfstoffgruppe werden Balkendiagramme mit den Anteilen der Teilnehmer für jede lokale Reaktion über einen Zeitraum von 7 Tagen erstellt. Die Balken werden nach Schweregrad unterteilt, um den Anteil der Teilnehmer nach maximalem Schweregrad hervorzuheben.

6.1.2. Systemische Ereignisse

6.1.2.1. Hauptanalyse

- Schätzung: Der Prozentsatz der Teilnehmer, die innerhalb von 7 Tagen nach jeder Dosis über systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen und neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen) berichten (Abschnitt 2.1).
- Analysesatz: Sicherheitspopulation (Sektion 4).
- Zeitpunkt der Analyse: Innerhalb von 7 Tagen nach jeder Dosis.
- Analysemethodik: Deskriptive Statistik (Abschnitt 5.2.1).
- Vorübergehende Ereignisse und fehlende Daten: Die Teilnehmer, die in den 7 Tagen nach der Impfung keine E-Tagebuch-Daten hatten, werden bei dieser bestimmten Impfung von der Analyse ausgeschlossen; Fehlende Werte werden nicht imputiert.
- Berichtsergebnisse: Beschreibende Statistiken für jedes systemische Ereignis nach jeder Dosis in jeder Impfstoffgruppe werden nach maximalem Schweregrad über alle Schweregrade hinweg dargestellt. Beschreibende zusammenfassende Statistiken umfassen die Anzahl und Prozentsätze der Teilnehmer mit dem angegebenen Endpunkt und den zugehörigen zweiseitigen Clopper-Pearson-95-%-KIs.

6.1.2.2. Ergänzende Analysen

Die folgenden Endpunkte zur Bewertung systemischer Ereignisse werden ähnlich wie bei der Bewertung lokaler Reaktionen zusammengefasst:

- Dauer jedes systemischen Ereignisses nach jeder Dosis.
- Tag des Beginns jedes systemischen Ereignisses nach jeder Dosis.

Diese kontinuierlichen Endpunkte werden zusammengefasst, indem n, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum für jede Impfstoffgruppe angezeigt werden.

Die Einnahme von fiebersenkenden Medikamenten (sAbschnitt 3.1.3) werden ähnlich wie systemische Ereignisse zusammengefasst, mit der Ausnahme, dass es keinen Schweregrad gibt, der mit der Einnahme fiebersenkender Medikamente verbunden ist.

Zahlen:

Für jede Impfstoffgruppe werden Balkendiagramme mit den Anteilen der Teilnehmer aufgezeichnet, die über einen Zeitraum von 7 Tagen nach jeder Dosis jedes systemische Ereignis melden. Die Balken werden in Schweregrad-Untergruppen unterteilt, um die Anteile der Teilnehmer nach Schweregrad hervorzuheben.

6.1.3. Nebenwirkungen

6.1.3.1. Hauptanalyse

- Schätzung: Der Prozentsatz der Teilnehmer, die 1 bis 1 Monat nach der letzten Dosis unerwünschte Nebenwirkungen melden (Abschnitt 2.1).
- Analysesatz: Sicherheitspopulation (Sektion 4).
- Zeitpunkt der Analyse: Dosis 1 bis 1 Monat nach der letzten Dosis.
- Analysemethodik: 3-stufiger Ansatz (Abschnitt 3.1.4).
- Zeitweilige Ereignisse und fehlende Daten: Partielle AE-Daten werden mithilfe des Pfizer-Standardalgorithmus berechnet.
- Berichtsergebnisse: UE werden gemäß den MedDRA-Bedingungen kategorisiert. Zur Zusammenfassung von UEs wird ein dreistufiger Ansatz verwendet. Bei diesem Ansatz werden UE in eine von drei Stufen eingeteilt (Abschnitt 3.1.4). Für Ereignisse der Stufe 1 und 2 zweiseitige 95 %-KIs für den Unterschied zwischen der Impfstoff- und der Placebogruppe im Prozentsatz der Teilnehmer, die die Ereignisse meldeten, basierend auf Miettinen und Nurminen[2]Methode wird zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus werden für Ereignisse der Stufe 1 auch die asymptotischen p-Werte für den Unterschied zwischen den Gruppen im Prozentsatz der Teilnehmer, die die Ereignisse melden, dargestellt, basierend auf derselben Teststatistik und unter der Annahme, dass die Teststatistik asymptotisch normalverteilt ist. AE-Anzeigen werden in absteigender Reihenfolge der Punktschätzungen der Risikodifferenz innerhalb des SOC sortiert. Beschreibende zusammenfassende Statistiken (Anzahl, Prozentsätze und zugehörige Clopper-Pearson-95-%-KIs) werden für alle UE für jede Impfstoffgruppe bereitgestellt.

6.1.3.2. Ergänzende Analysen

Unmittelbare Nebenwirkungen (innerhalb der ersten 30 Minuten nach jeder Dosis) werden ebenfalls für jede Impfstoffgruppe zusammengefasst. Alle UE nach informierter Einwilligung und vor der ersten Impfung werden nicht in die Analysen einbezogen, sondern aufgeführt.

6.1.4. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

6.1.4.1. Hauptanalysen

- Schätzung: Der Prozentsatz der Teilnehmer, die 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichten (Abschnitt 2.1).
- Analysesatz: Sicherheitspopulation (Sektion 4).
- Zeitpunkt der Analyse: Dosis 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis.
- Analysemethodik: Deskriptive Statistik (Abschnitt 5.2.1).
- Zeitweilige Ereignisse und fehlende Daten: Teilweise SAE-Daten werden mithilfe des Pfizer-Standardalgorithmus berechnet.
- Berichtsergebnisse: SUE werden gemäß den MedDRA-Bedingungen kategorisiert. Für jede Impfstoffgruppe werden Zahlen, Prozentsätze und die zugehörigen Clopper-Pearson-95 %-Konfidenzintervalle der SAEs von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis bereitgestellt.

6.1.5. Hämatologische und chemische Parameter in Sentinel-Kohorten ab Stufe 1

6.1.5.1. Hauptanalysen

- Schätzungen: Der Prozentsatz der Teilnehmer mit abnormalen hämatologischen und chemischen Laborwerten 1 und 7 Tage nach Dosis 1; und 7 Tage nach Dosis 2 (Abschnitt 2.1).
- Der Prozentsatz der Teilnehmer mit Bewertungsverschiebungen bei den hämatologischen und chemischen Laborbeurteilungen zwischen dem Ausgangswert und 1 und 7 Tagen nach Dosis 1; und vor Dosis 2 und 7 Tage nach Dosis 2 (Abschnitt 2.1).
- Analysesatz: Sicherheitspopulation (Sektion 4).
- Zeitpunkt der Analyse: 1 und 7 Tage nach Dosis 1; und 7 Tage nach Dosis 2.
- Analysemethodik: Beschreibende Statistik einschließlich Zählungen und Prozentsätzen (Abschnitt 5.2.1).
- Zwischenereignisse und fehlende Daten: Fehlende Werte werden nicht unterstellt.
- Berichtsergebnisse: Es werden beschreibende zusammenfassende Statistiken bereitgestellt, einschließlich der Anzahl und Prozentsätze der Teilnehmer mit dem angegebenen Endpunkt und den zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs nach Clopper-Pearson.

6.2. Sekundäre Endpunkte

6.2.1. Endpunkte der Immunogenität

Für alle Immunogenitätsanalysen werden dieselben Analysemethoden auf die Immunogenitätsendpunkte in den Stufen 1, 2 und 3 angewendet. Für alle Immunogenitätsendpunkte basiert die Analyse auf den auswertbaren Immunogenitätspopulationen von Dosis 1 und Dosis 2. Eine zusätzliche Analyse wird auf der Grundlage aller verfügbaren Immunogenitätspopulationen durchgeführt, wenn zwischen den vollständig verfügbaren Immunogenitätspopulationen und den auswertbaren Immunogenitätspopulationen ein ausreichend großer Unterschied in der Probengröße besteht (Sektion 4). Die Teilnehmer werden nach der Impfstoffgruppe zusammengefasst, zu der sie randomisiert wurden. Die fehlenden serologischen Daten werden nicht angerechnet. Gegebenenfalls wird eine Zusammenfassung für weitere Ergebnisse des Immunogenitätstests bereitgestellt.

6.2.1.1. SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter

6.2.1.1.1. Hauptanalysen

- Schätzungen:
  - GMTs (Abschnitt 2.1).
  - GMFR von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung (Abschnitt 2.1).
  - Anteil der Teilnehmer, die einen ≥4-fachen Anstieg von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung erreichen (Abschnitt 2.1).
- Analysesatz: Auswertbare und alle verfügbaren Immunogenitätspopulationen für Dosis 1 und Dosis 2 (Sektion 4).
- Analysezeitpunkte:
  - Sentinel-Kohorten im Stadium 1: 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2.
  - Nicht-Sentinel-Kohorten der Stufe 1 und Kohorten der Stufe 2: 21 Tage nach Dosis 1; 14 Tage und 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2.
  - Kohorte(n) im Stadium 3: 1, 12 und 24 Monate nach Dosis 2.
- Analysemethodik: GMs und die zugehörigen zweiseitigen KIs werden abgeleitet, indem Mittelwerte und KIs auf der natürlichen Logarithmus-Skala basierend auf der t-Verteilung berechnet und die Ergebnisse dann potenziert werdenAbschnitt 5.2.2.1). GMFRs sind auf Teilnehmer mit nicht fehlenden Werten vor der ersten Dosis und zum Zeitpunkt nach der Impfung beschränkt. Der GMFR wird als Mittelwert der Differenz der logarithmisch transformierten Testergebnisse (späterer Zeitpunkt – früherer Zeitpunkt) berechnet und in den ursprünglichen Maßstab zurücktransformiert. Zweiseitige CIs werden durch Berechnen von CIs unter Verwendung der Student-t-Verteilung für die mittlere Differenz der logarithmisch transformierten Testergebnisse und der Transformation erhalten

die Grenzen wieder auf den Originalmaßstab (Abschnitt 5.2.2.2). Der Prozentsatz der Teilnehmer mit einem ≥4-fachen Anstieg wird mit den zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs berechnet (Clopper-Pearson-Methode).

- Interkurrierende Ereignisse und fehlende Daten: Serologische Daten, die aufgrund der Nichteinhaltung der wichtigsten Protokollkriterien als nicht auswertbar gelten, werden ausgeschlossen. Titer unterhalb des LLOQ oder als BLQ bezeichnet werden für die Analyse auf 0,5 × LLOQ eingestellt. Diese Berechnung kann jedoch auf der Grundlage zusätzlicher Daten aus dem Test angepasst werden. Fehlende Daten werden nicht unterstellt.

- Berichtsergebnisse: die GMTs zu jedem Zeitpunkt, die GMFRs von vor der Impfung bis zu jedem nachfolgenden Zeitpunkt nach der Impfung sowie der Prozentsatz der Teilnehmer, die einen ≥4-fachen Anstieg erreichten, und die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs von vor der Impfung bis zu jedem Zeitpunkt danach Impfung.

Zahlen:

Für SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter nach Dosis 1 und nach Dosis 2 werden empirische RCDCs bereitgestellt (Abschnitt 5.2.2.5).

6.2.1.1.2. Zusätzliche explorative Analysen

Eine ähnliche Analyse für SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter wird anhand des Ausgangsserostatus (< LLOQ und ≥ LLOQ) durchgeführt.

6.2.1.2. SARS-CoV-2-S1–spezifische Bindungsantikörperspiegel und RBD-spezifische Bindungsantikörperspiegel

6.2.1.2.1. Hauptanalysen

- Schätzungen:
  - GMCs (Abschnitt 2.1).
  - GMFR von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung (Abschnitt 2.1).
  - Anteil der Teilnehmer, die von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung einen ≥4-fachen Anstieg erreichten (Abschnitt 2.1).
- Analysesatz: Auswertbare und alle verfügbaren Immunogenitätspopulationen für Dosis 1 und Dosis 2 (Sektion 4).
- Analysezeitpunkte:
  - Sentinel-Kohorten im Stadium 1: 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2.

  - Nicht-Sentinel-Kohorten der Stufe 1 und Kohorten der Stufe 2: 21 Tage nach Dosis 1; 14 Tage und 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2.
  - Kohorte(n) im Stadium 3: 1, 12 und 24 Monate nach Dosis 2.

- Analysemethodik: GMs und die zugehörigen zweiseitigen KIs werden abgeleitet, indem Mittelwerte und KIs auf der natürlichen Logarithmus-Skala basierend auf der t-Verteilung berechnet und die Ergebnisse dann potenziert werden (Abschnitt 5.2.2.1). GMFRs sind auf Teilnehmer mit nicht fehlenden Werten vor der ersten Dosis und zum Zeitpunkt nach der Impfung beschränkt. Der GMFR wird als Mittelwert der Differenz der logarithmisch transformierten Testergebnisse (späterer Zeitpunkt – früherer Zeitpunkt) berechnet und in den ursprünglichen Maßstab zurücktransformiert. Zweiseitige CIs werden erhalten, indem CIs unter Verwendung der Student-t-Verteilung für die mittlere Differenz der logarithmisch transformierten Testergebnisse berechnet und die Grenzwerte zurück in die ursprüngliche Skala transformiert werden (Abschnitt 5.2.2.2). Der Prozentsatz der Teilnehmer mit einem ≥4-fachen Anstieg wird mit den zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs berechnet (Clopper-Pearson-Methode).

- Interkurrierende Ereignisse und fehlende Daten: Serologische Daten, die aufgrund der Nichteinhaltung der wichtigsten Protokollkriterien als nicht auswertbar gelten, werden ausgeschlossen. Konzentrationen unterhalb des LLOQ oder als BLQ bezeichnet werden für die Analyse auf 0,5 × LLOQ eingestellt. Diese Berechnung kann jedoch auf der Grundlage zusätzlicher Daten aus dem Test angepasst werden. Fehlende Daten werden nicht unterstellt.

- Berichtsergebnisse: Die GMCs, GMFRs und Prozentsätze der Teilnehmer mit ≥4-fachem Anstieg und die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs werden für jede Studienintervention (aktiv/Placebo) innerhalb jeder Gruppe vor der Impfung und zu jedem Zeitpunkt bereitgestellt.

Zahlen:

Empirische RCDCs werden für SARS-CoV-2-S1-spezifische Bindungsantikörperspiegel und RBD-spezifische Bindungsantikörperspiegel nach Dosis 1 und nach Dosis 2 bereitgestellt (Abschnitt 5.2.2.5).

6.2.1.2.2. Zusätzliche explorative Analysen

Eine ähnliche Analyse der SARS-CoV-2-S1-spezifischen Bindungsantikörperwerte und der RBD-spezifischen Bindungsantikörperwerte wird anhand des Ausgangsserostatus durchgeführt.

6.2.1.3. GMR des SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiters auf SARS-CoV-2-S1-spezifische Bindungsantikörperspiegel und RBD-spezifische Bindungsantikörperspiegel

6.2.1.3.1. Hauptanalysen

- Schätzungen:
  - GMR von SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstitern auf SARS-CoV-2-S1-spezifische Bindungsantikörperspiegel (Abschnitt 2.1).
  - GMR von SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstitern auf SARS-CoV-2-RBD-spezifische Bindungsantikörperspiegel (Abschnitt 2.1).
- Analysesatz: Auswertbare und alle verfügbaren Immunogenitätspopulationen für Dosis 1 und Dosis 2 (Sektion 4).
- Analysezeitpunkte:
  - Sentinel-Kohorten im Stadium 1: 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2.
  - Nicht-Sentinel-Kohorten der Stufe 1 und Kohorten der Stufe 2: 21 Tage nach Dosis 1; 14 Tage und 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2.
  - Kohorte(n) im Stadium 3: 1, 12 und 24 Monate nach Dosis 2.
- Analysemethodik: GMRs sind auf Teilnehmer beschränkt, bei denen zu jedem Zeitpunkt Werte sowohl für SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter als auch für SARS-CoV-2-S1-spezifische Bindungsantikörper/SARS-CoV-2-RBD-spezifische Bindungsantikörper nicht fehlen. Der GMR wird als Mittelwert der Differenz der logarithmisch transformierten Testergebnisse (z. B. SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter minus SARS-CoV-2-S1-spezifische Bindungsantikörperspiegel für jeden Teilnehmer) berechnet und in das Original zurücktransformiert Skala (Abschnitt 5.2.2.3). Zweiseitige CIs werden erhalten, indem CIs unter Verwendung der Student-t-Verteilung für die mittlere Differenz der logarithmisch transformierten Testergebnisse berechnet und die Grenzwerte zurück in die ursprüngliche Skala transformiert werden (Abschnitt 5.2.2.3).
- Interkurrierende Ereignisse und fehlende Daten: Serologische Daten, die aufgrund der Nichteinhaltung der wichtigsten Protokollkriterien als nicht auswertbar gelten, werden ausgeschlossen. Konzentrationen unterhalb des LLOQ oder als BLQ bezeichnet werden für die Analyse auf 0,5 × LLOQ eingestellt. Diese Berechnung kann jedoch auf der Grundlage zusätzlicher Daten aus dem Test angepasst werden. Fehlende Daten werden nicht unterstellt.
- Berichtsergebnisse: Die GMRs und die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs werden für jede Studienintervention (aktiv/Placebo) innerhalb jeder Gruppe vor der Impfung und zu jedem Zeitpunkt bereitgestellt.

6.2.2. Endpunkte der Impfstoffwirksamkeit

6.2.2.1. COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung

6.2.2.1.1. Hauptanalysen

- Schätzung: 100 × (1 – IRR) [Verhältnis der Erkrankungsrate durch aktive Impfung zur Erkrankungsrate durch Placebo] (Abschnitt 2.1).
- Analysesatz: Auswertbare Wirksamkeit und alle verfügbaren Wirksamkeitspopulationen (Sektion 4).
- Zeitpunkt der Analyse: Ende des Überwachungszeitraums (d. h. es wurden 53 COVID-19-Fälle beobachtet).
- Analysemethodik: Die Bewertung der VE wird für zentral bestätigtes COVID-19 ab 14 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention durchgeführt und mit 100 × (1 – IRR) geschätzt, wobei IRR das berechnete Verhältnis von ist COVID-19-Erkrankungsrate pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung in der Gruppe mit aktivem Impfstoff im Vergleich zur entsprechenden Krankheitsrate in der Placebogruppe nach 2 Dosen. Das zweiseitige 95 %-KI für VE wird mithilfe der Clopper-Pearson-Methode abgeleitet.
- Vorübergehende Ereignisse und fehlende Daten: COVID-19-Testdaten, die aufgrund der Nichteinhaltung der wichtigsten Protokollkriterien als nicht auswertbar gelten, werden ausgeschlossen. Fehlende Wirksamkeitsdaten werden in den Hauptanalysen nicht berücksichtigt.
- Berichtsergebnisse: VE und die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs werden bereitgestellt.

6.2.2.1.2. Zusätzliche explorative Analysen

Dieselbe Methodik wie in beschriebenAbschnitt 6.2.2.1.1Die VE-Bewertung wird auf die folgenden explorativen Endpunkte angewendet, um sie zu bewerten:

- VE für zentral bestätigtes COVID-19 ab 1 Tag nach Erhalt der ersten Dosis der Studienintervention.
- VE für zentral bestätigtes COVID-19 ab 1 Tag nach Erhalt der ersten Dosis und 14 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention nach Baseline-Serostatus basierend auf den SARS-CoV-2-S1-spezifischen Bindungsantikörperspiegeln.
- VE für lokal bestätigtes COVID-19 ab 1 Tag nach Erhalt der ersten Dosis und 14 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention.
- VE für lokal bestätigtes COVID-19 ab 1 Tag nach Erhalt der ersten Dosis und 14 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention nach Baseline-Serostatus basierend auf den SARS-CoV-2-S1-spezifischen Bindungsantikörperspiegeln.

- VE für zentral bestätigte symptomatische Serokonversion zu SARS-CoV-2 ab 1 Tag nach Erhalt der ersten Dosis und 14 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention: Vorliegen von mindestens 1 im Protokoll beschriebenen Symptom, Abschnitt 8.13 und ein positives Nicht-Impfstoff-Antigen-SARS-CoV-2-Antikörperergebnis bei einem Teilnehmer, dessen letztes vorheriges Nicht-Impfstoff-Antigen-SARS-CoV-2-Antikörperergebnis negativ war.

- VE für zentral bestätigte asymptomatische Serokonversion zu SARS-CoV-2 ab 1 Tag nach Erhalt der ersten Dosis und 14 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention: positives Nicht-Impfstoff-Antigen-SARS-CoV-2-Antikörperergebnis in a Teilnehmer mit einem vorherigen negativen Nicht-Impfstoff-Antigen-SARS-CoV-2-Antikörperergebnis.

6.2.2.1.3. Sensitivitäts- und Zusatzanalysen

Mit der MAR-Annahme kann ein fehlender Wirksamkeitsendpunkt basierend auf der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit unter Verwendung der vollständig bedingten Spezifikationsmethode unterstellt werden.[3] Die Imputation wird mehrmals ausgeführt (bis zu 1000) und zusammenfassende Statistiken (z. B. durchschnittlicher VE, Anzahl und Prozentsatz der unteren Grenze von 95 % KI für VE > 20 % usw. aus den Imputationsläufen) über die Imputationen werden tabellarisch aufgeführt.

Informationen zur COVID-19-Krankheit können zusammengefasst oder aufgelistet werden.

6.3. Tertiäre/explorative Endpunkte

6.3.1. Zusammenhang zwischen serologischen Parametern von SARS-CoV-2 und NAAT-bestätigtem COVID-19, symptomatischer SARS-CoV-2-Infektion und asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektion

Wenn genügend Daten gesammelt werden, kann die Korrelation zwischen RT-PCR-bestätigtem COVID-19 und Seropositivität oder Serokonversion, gemessen anhand der Nicht-Impfstoff-Antigen-SARS-CoV-2-Antikörperspiegel, Prozentsätze (und zweiseitigen 95 %-KIs) der Teilnehmer mit bestätigtem COVID-19, ermittelt werden. 19 und Nicht-Impfstoff-Antigen-SARS-CoV-2-Antikörperspiegel nach Dosis 1 und nach Dosis 2 werden bereitgestellt.

6.3.2. Zusätzliche Analyse

Die Verhältnisse der GMFRs können untersucht werden (Abschnitt 5.2.2.4).

6.4. Untergruppenanalyse

Untergruppenanalysen basierend auf Rasse, ethnischer Zugehörigkeit und Geschlecht werden für alle primären Sicherheits- und sekundären Immunogenitäts- und Wirksamkeitsendpunkte (als ergänzende Analysen) durchgeführt.